第十三章 细胞周期与细胞分裂

细胞周期

细胞分裂

一、细胞周期概述

细胞周期： 是指连续分裂的细胞从一次有丝分裂结束后开始生长到下次有丝分裂终止所经历的全过程。

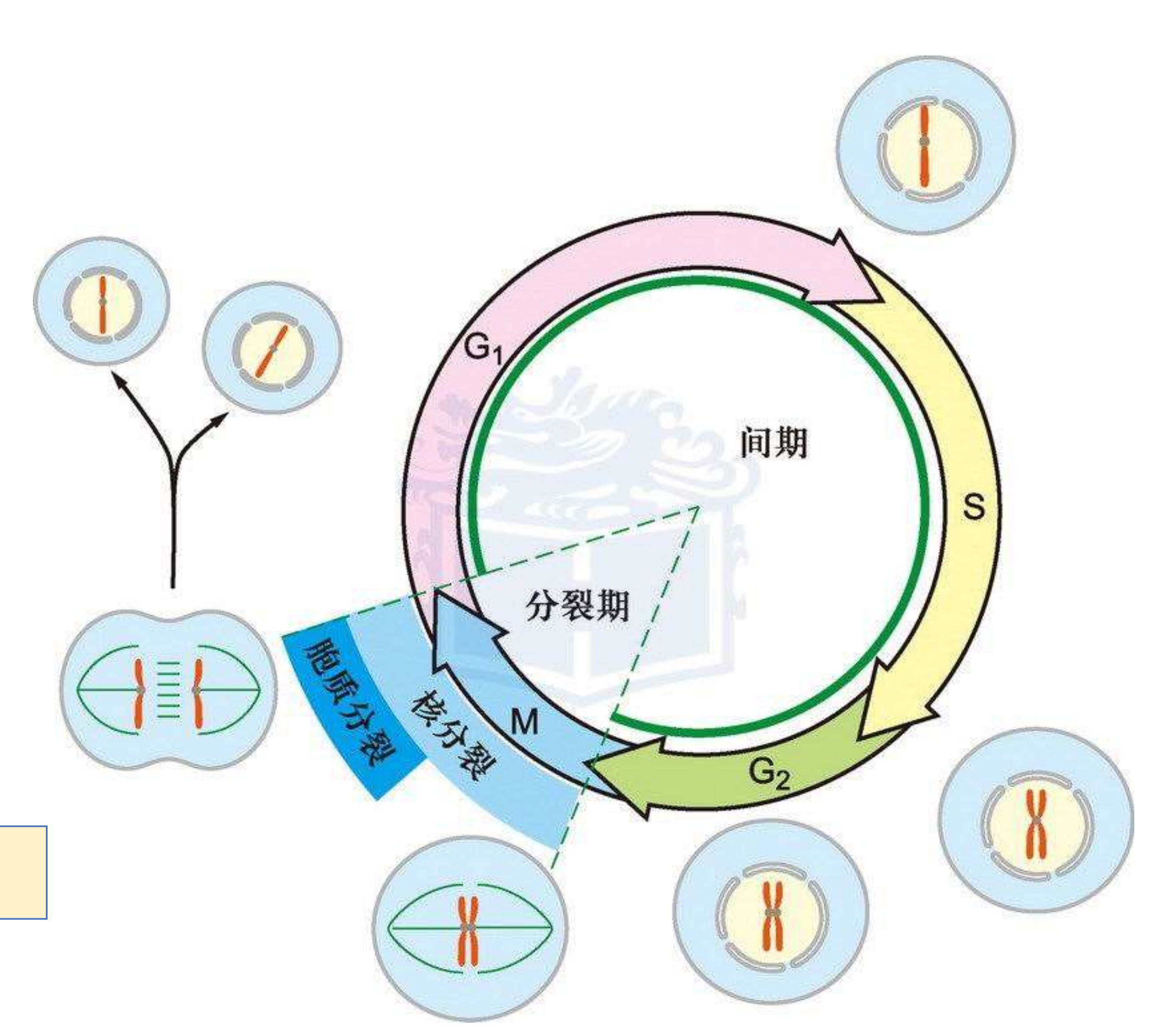
细胞周期是一个十分复杂而又必须精确的生命活动过程，在细胞周期中至少涉及三个需要解决的根本问题：

- 一是细胞分裂前遗传物质 DNA 精确的复制；
- 二是完整复制的 DNA 如何在细胞分裂过程中确保准确分配到两个子细胞；
- 三是物质准备与细胞分裂是如何调控的。

这三个问题的任何环节的错误都可能影响细胞的生死存亡，或导致细胞周期调控紊乱，诸如细胞恶性增殖和肿瘤发生。

❖细胞周期时相:

- 间期: G_1-S-G_2
- M 期: 有丝分裂期（Mitosis），
  胞质分裂期（Cytokinesis）



通常将含有这4个不同时相的细胞周期称为标准的细胞周期 (standard cell cycle)

早期胚胎细胞分裂无G_1和G_2期

❖ 细胞周期持续时间

- 同种细胞之间，细胞周期时间长短相似或相同；
- 不同细胞种类之间，细胞周期时间长短差别很大。

有的细胞每增殖一次仅需几十分钟(如细菌和蛙胚细胞)，

有的需要十几小时或几十小时(如小肠上皮细胞)，

有的长达一年至数年(如高等动物体内的某些组织细胞，如肝细胞)。

Cell Type	Cell-Cycle Times
Early frog embryo cells	30 minutes
Yeast cells	1.5–3 hours
Intestinal epithelial cells	~12 hours
Mammalian fibroblasts in culture	~20 hours
Human liver cells	~1 year

❖ 细胞周期持续时间

Cell Type	Cell-Cycle Times
Early frog embryo cells	30 minutes
Yeast cells	1.5–3 hours
Intestinal epithelial cells	~12 hours
Mammalian fibroblasts in culture	~20 hours
Human liver cells	~1 year

就高等生物体的细胞而言，细胞周期时间长短主要差别取决于G_1期，而S期、G_2期和M期的总时间相对恒定。尤其是M期持续的时间更为恒定，常常仅持续半小时左右。

细胞周期和细胞类群(根据增殖状况分类)

◆持续分裂细胞：

◆终端分化细胞：

◆G_0细胞：

细胞周期和细胞类群(根据增殖状况分类)

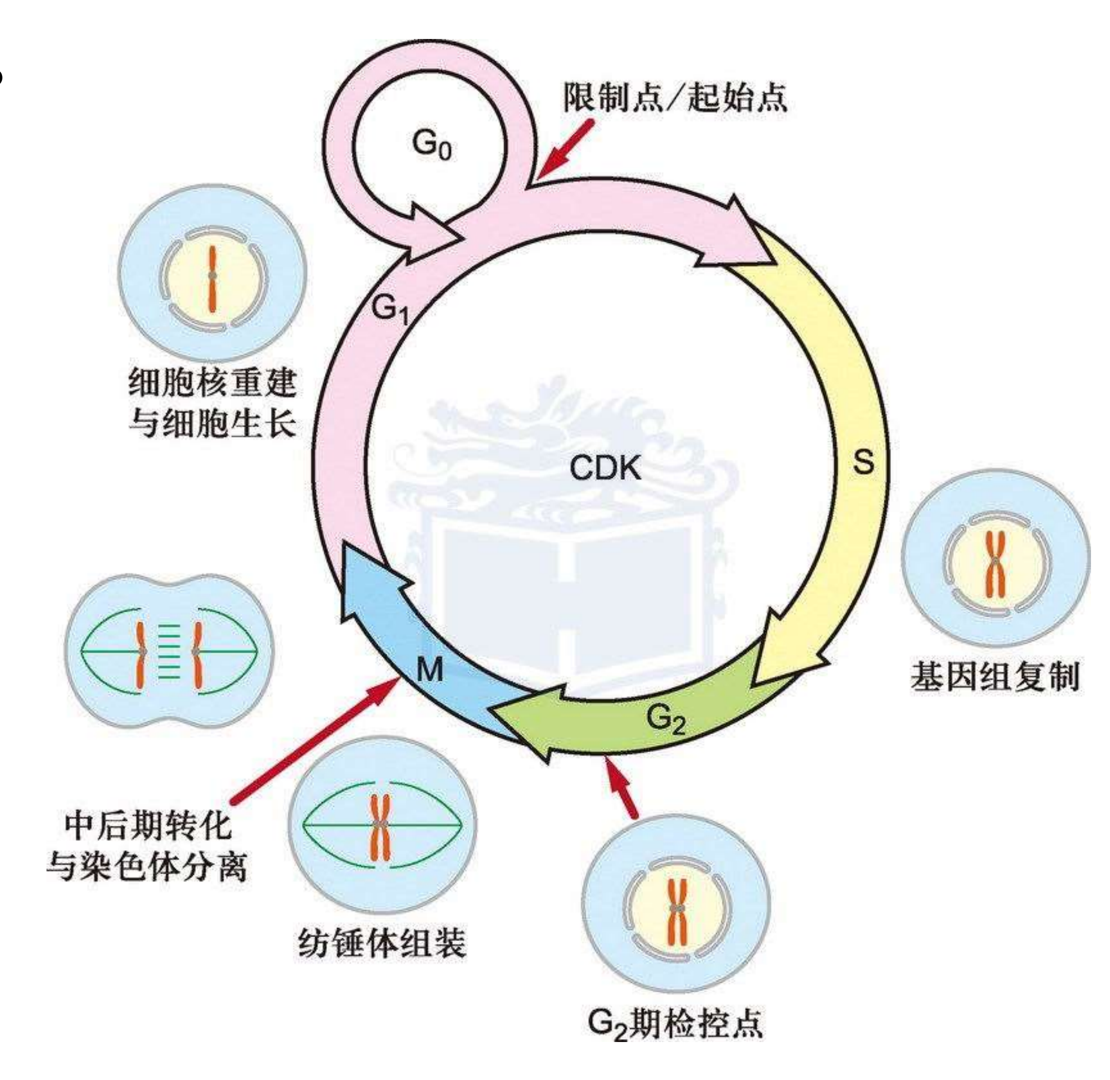
◆持续分裂细胞：是周期中细胞，具备连续分裂能力，如上皮组织的基底层细胞，通过持续不断的分裂，增加细胞数量，弥补上皮组织表层细胞死亡脱落所造成的细胞数量损失。

◆终端分化细胞：永久性失去了分裂能力的细胞，由于分化程度很高，一旦特化定型后，执行特定功能，则终生不再分裂。如大量的横纹肌细胞，血液多形核白细胞，某些生物的有核红细胞等。

◆G_0细胞：又称休眠细胞，暂时脱离细胞周期，不进行增殖。但仍然活跃地进行代谢活动，执行特定的生物学功能。一旦得到信号指使，会快速返回细胞周期，分裂增殖，如结缔组织中的成纤维细胞，平时并不分裂，一旦所在的组织部位受到伤害，它们会马上返回细胞周期，分裂产生大量的成纤维细胞，分布于伤口部位，促使伤口愈合。

◆G_0细胞：周期中细胞转化为G_0期细胞多发生在G_1期。G_0期细胞只是暂时脱离细胞周期。如体外培养的细胞，在某些营养物质缺乏时，也可以进入G_0期。此时的细胞仅可以生存，但不能进行分裂。一旦得到营养物质补充，G_0期细胞很快会重返细胞周期，开始细胞分裂。

- 对G_0期细胞的产生和它们重返细胞周期机理的研究，已越来越受到人们的重视，这不仅涉及对细胞分化和细胞增殖调控过程的探讨，而且对生物医学如肿瘤发生和治疗、药物设计和药物筛选等，都具有重要的指导意义。



细胞周期和细胞类群(根据增殖状况分类)

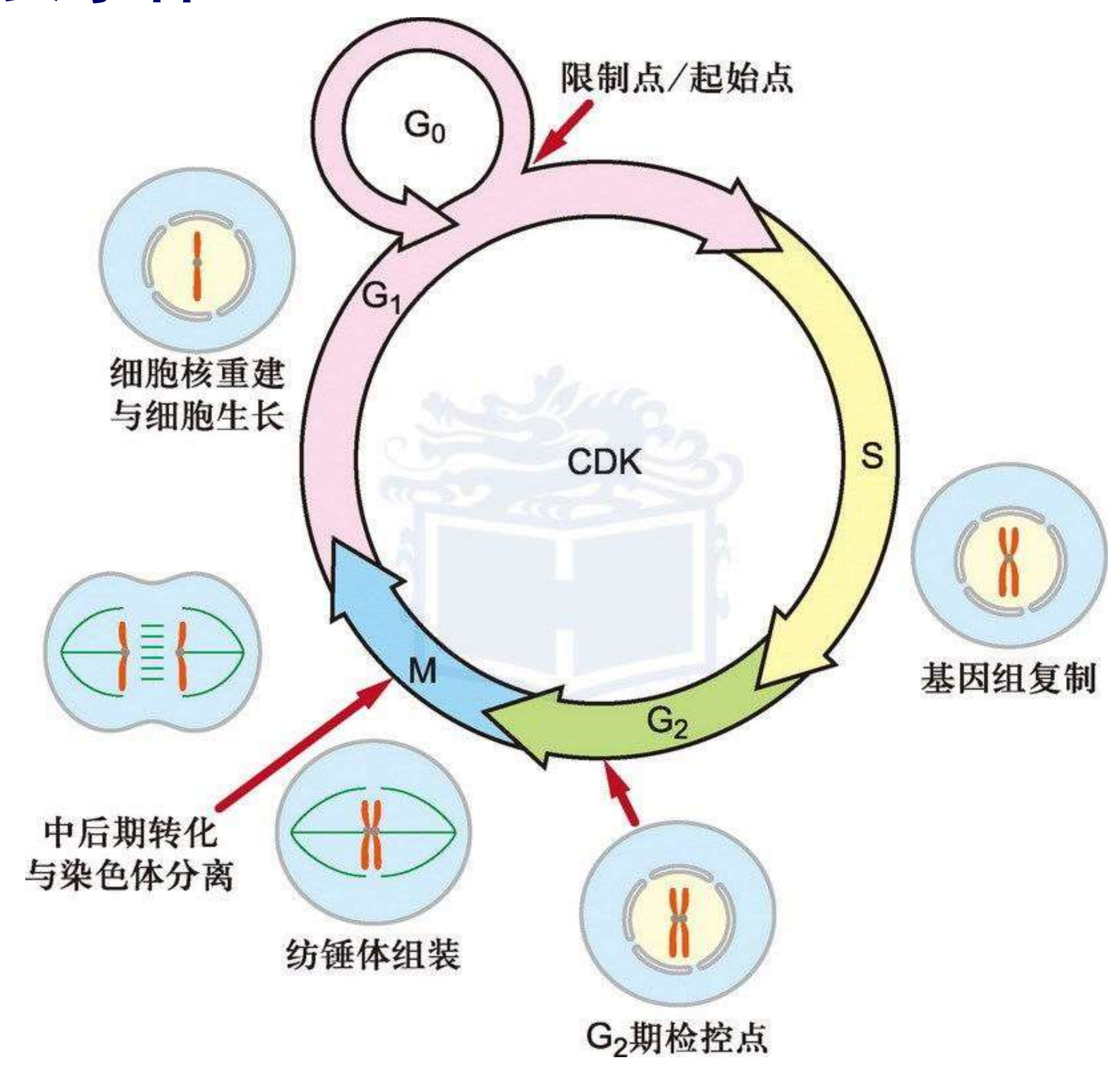
◆持续分裂细胞：

◆终端分化细胞：

◆G_0细胞：

G_0 期细胞和终末分化细胞的界限有时难以划分，有的细胞过去认为属于终末分化细胞，目前可能又被认为是G_0 期细胞。

细胞周期中各不同时相及其主要事件



G1 phase:与DNA合成启动相关，开始合成细胞生长所 需要的多种蛋白质、RNA、碳水化合物、脂等，同时染色质去凝集。

S phase: DNA复制与组蛋白合成同步，组成核小体串珠结构

G2 phase: 合成一定数量的蛋白质和RNA分子

M phase: 有丝分裂, 减数分裂和胞质分裂

↓

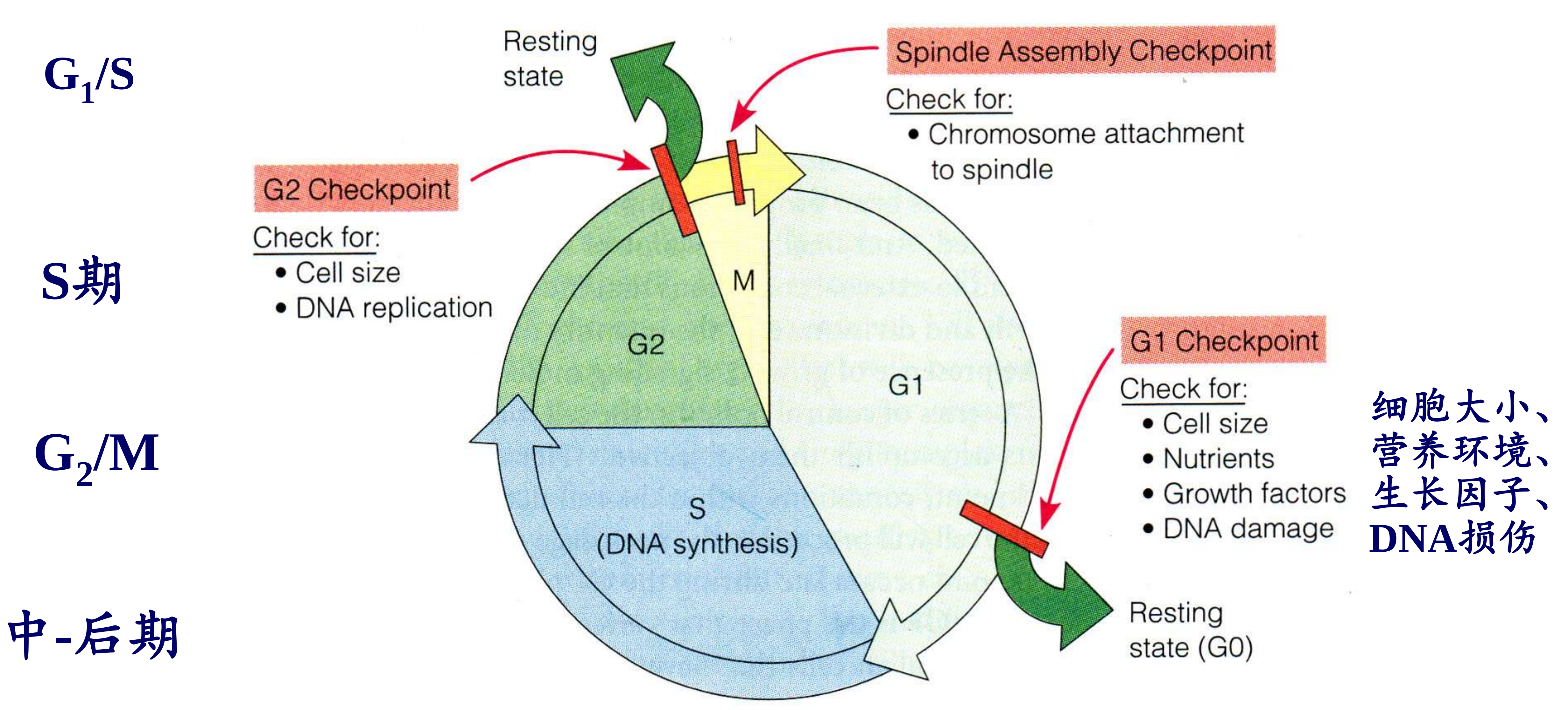
染色体浓缩　纺锤体　收缩环

↓

两个子细胞

细胞周期中的主要的检查点

限制点的概念多用于高等真核细胞，
尤其是哺乳动物细胞。



细胞周期中的主要的检查点：G1检查点

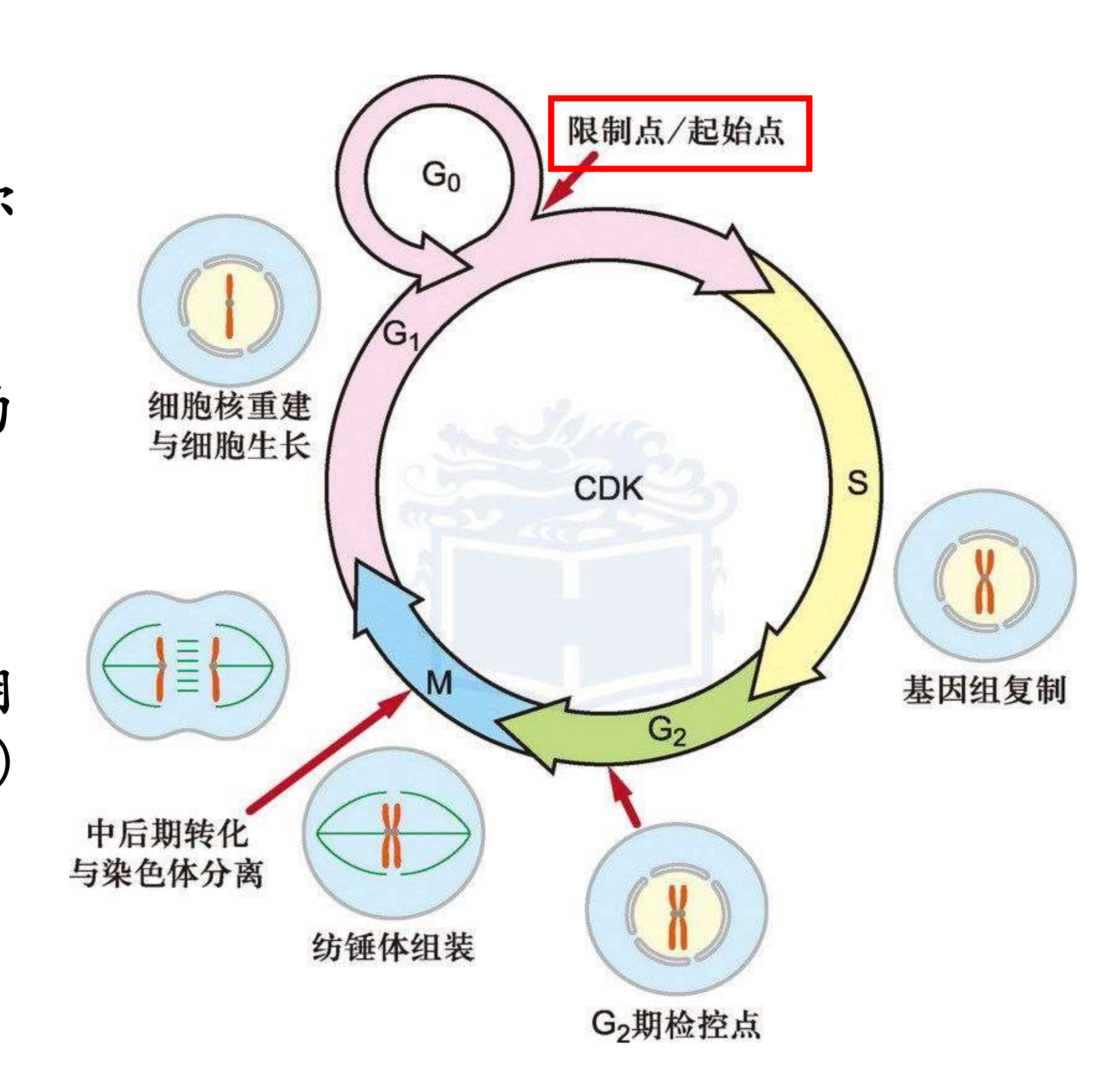
影响细胞从G1期向 S 期转换这一事件的外在因素主要包括营养供给和相关的激素刺激等，而内在因素则主要是一些与细胞分裂周期相关基因 (cell division cycle gene，CDC基因) 调控过程相关的因素。

CDC 基因的产物是一些蛋白激酶、蛋白磷酸水解酶等，这些酶活性的变化将直接影响到细胞周期的变化。而这些酶活性变化本身在时间和空间上又受到内在和外在因素的调节。

- 实验发现，绝大多数细胞若在限制点前进行无生长因子培养 (growth factor starvation)，细胞会很快进入休眠期，不能复制DNA，也不能进行细胞分裂。倘若在限制点之后进行无生长因子培养，细胞则可 以进入S 期，复制DNA。

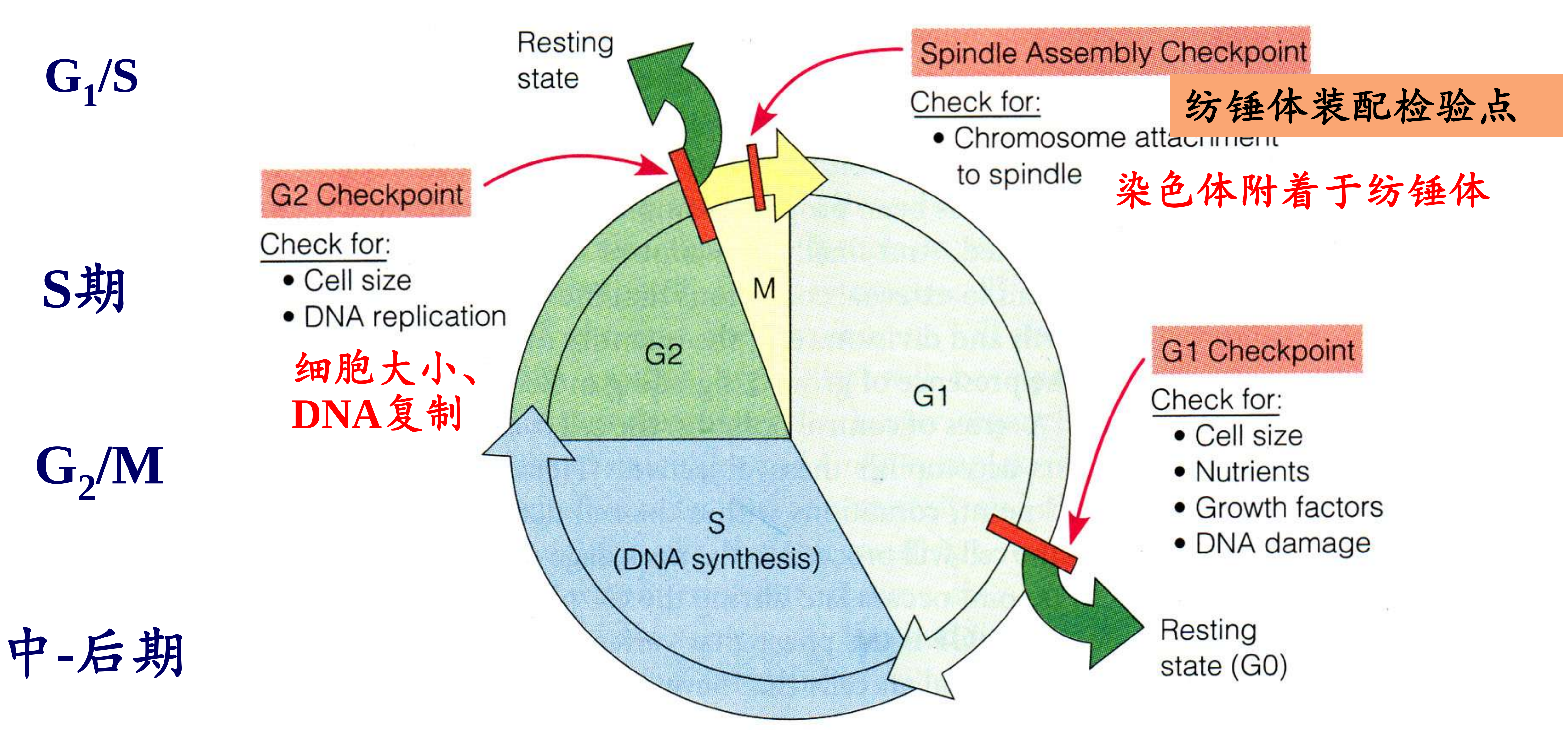
在芽殖酵母中，这个特定时期被称为起始点(start)。起始点过后，细胞开始出芽，DNA也开始复制。起始点最初的概念是指细胞出芽的开始，但事实上控制着新一轮细胞周期的运转。

在其他真核细胞中，这一特定时期称为限制点(restriction point，R点)，或检查点(checkpoint).



细胞周期中的主要的检查点

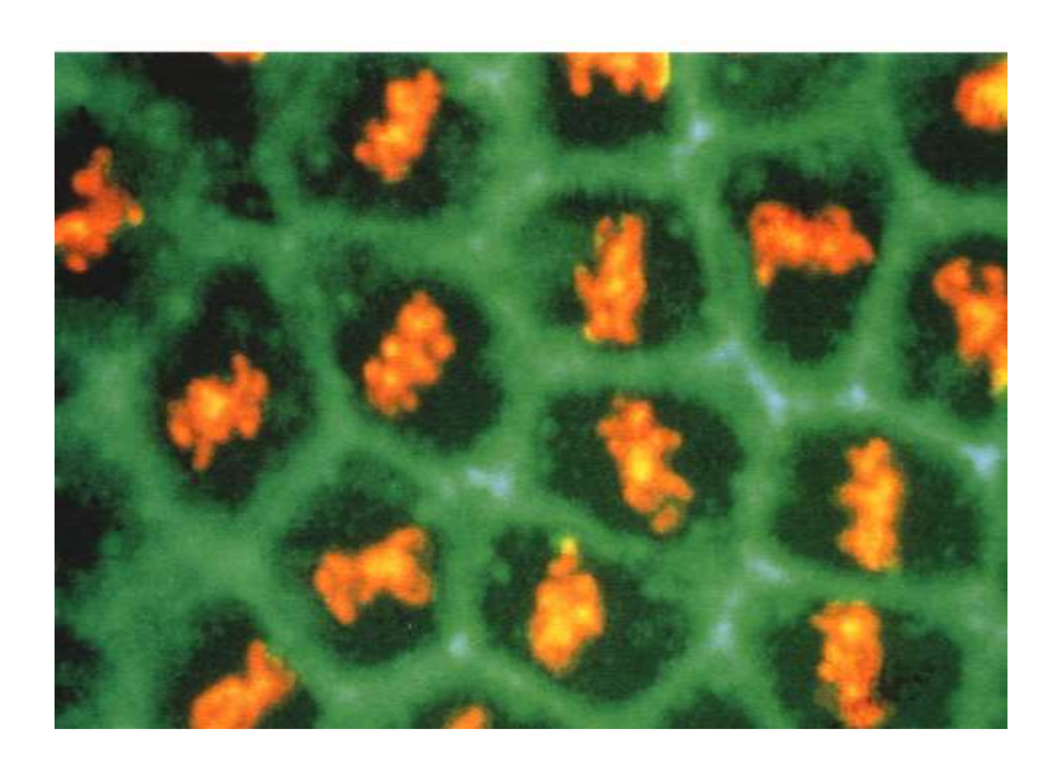
限制点的概念多用于高等真核细胞，尤其是哺乳动物细胞。



三、细胞周期同步化

在同种细胞组成的细胞群体中，不同的细胞可能处于细胞周期的不同时相，为了某种目的，人们常常需要整个细胞群体处于细胞周期的同一个时相。

- **天然同步化**：如：**粘菌**的变形体（只进行核分裂，多核原生质体结构，所有细胞核在同一细胞质中同步分裂）



大多数无脊椎动物和少数脊椎动物的早期胚胎细胞，可同步化卵裂数次甚至十多次，形成数量可观的同步化细胞群体。

三、细胞周期同步化

细胞周期同步化也可以进行人工选择或人工诱导，统称为人工同步化。

◆人工选择同步法：

人为地将处于周期不同时相的细胞分离开来，从而获得不同时相的细胞群体。包括**有丝分裂选择法**和**密度梯度离心法**。

◆诱导同步法：

◆人工选择同步法——有丝分裂选择法：

- 处于对数生长期的单层培养细胞，细胞分裂活跃，**大量处于分裂期的细胞变圆，从培养瓶(皿)壁上隆起，与培养瓶(皿)壁的附着力减弱**。若轻轻振荡培养瓶(皿)，处于分裂期的细胞即会从瓶(皿)壁上脱落，悬浮到培养液中。收集培养液，通过离心，即可获得一定数量的分裂期细胞。

- 将这些分裂期细胞重新悬浮于一定体积的培养液中培养，细胞即开始分裂，进行细胞周期同步运转，由此可以获得不同时相的细胞。

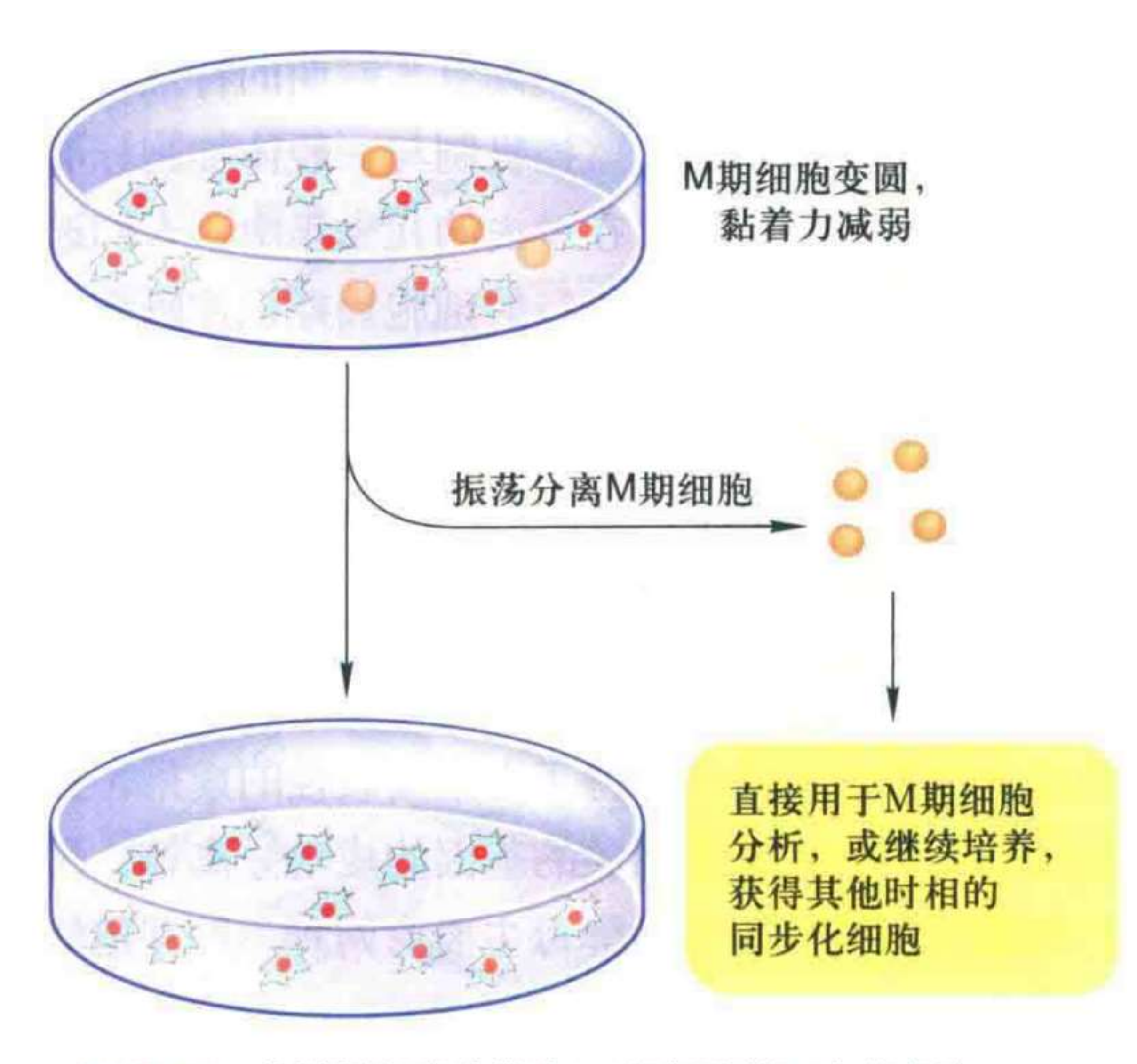


图 12-3　从培养细胞中收集 M 期细胞的同步化方法

◆人工选择同步法——有丝分裂选择法：

这种人工选择同步化方法目前仍被广泛采用。

- **优点是：** 细胞未经任何药物处理和伤害，能够真实反映细胞周期状况，且细胞同步化效率较高。
- **缺点是：** 即分离的细胞数量少。要获得足够数量的细胞，其成本大大高于采用其他方法。。

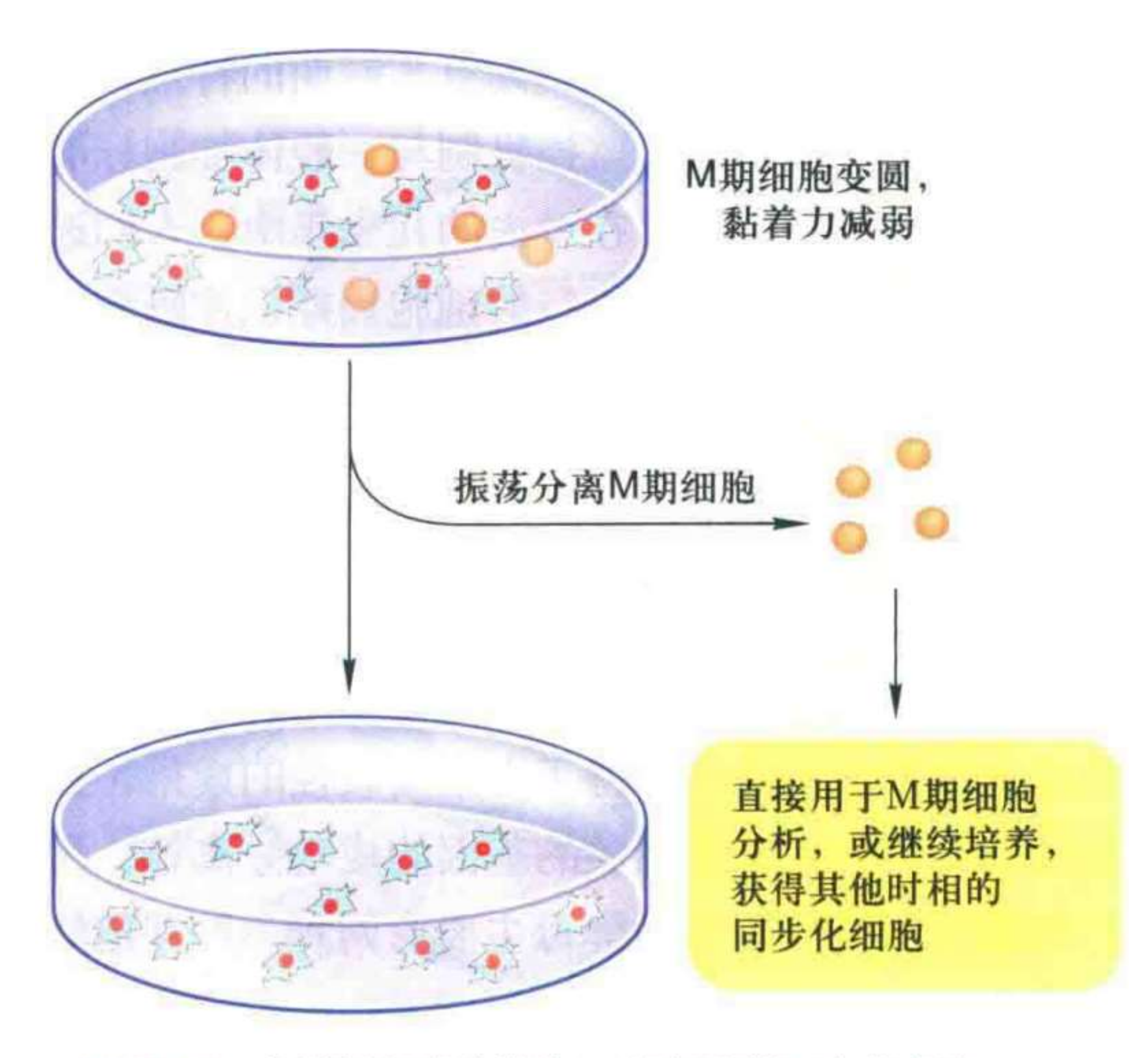


图 12-3　从培养细胞中收集 M 期细胞的同步化方法

◆人工选择同步法——有丝分裂选择法

◆人工选择同步法——密度梯度离心法：

有些种类的细胞，如裂殖酵母，不同时期的细胞在体积和质量上差别显著，可以采用密度梯度离心方法分离出处于不同时相的细胞。

优点：简单省时、效率高、成本低，

缺点：对大多数种类的细胞 并不适用。

三、细胞周期同步化

细胞周期同步化也可以进行人工选择或人工诱导，统称为人工同步化。

◆人工选择同步法：

◆诱导同步法：

通过药物诱导，使细胞同步化在细胞周期的某个特定时相。

目前应用较广泛的诱导同步化方法主要有两种，

即DNA合成阻断法和分裂中期阻断法。

◆诱导同步法——DNA合成阻断法

DNA合成阻断法是一种采用低毒或无毒的DNA合成抑制剂特异地抑制DNA 合成，而不影响处于其他时相的细胞进行细胞周期运转，从而将被抑制的细胞抑制在DNA 合成期的实验方法。

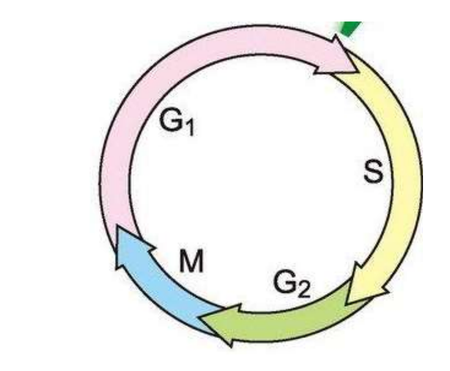
- 目前采用最多的 DNA 合成抑制剂为胸腺嘧啶脱氧核苷 (TdR) 或羟基脲 (HU)。
- 将一定剂量的抑制剂加入培养液并继续培养一定时间 ？ ，所有细胞即被抑制在S 期。

注意，此时的S 期细胞可能处于S 期中的任何时期，其时间区段仍然较宽。若将抑制剂去除，细胞仍然不能有效地进行同步化运转。

G1
S
M
G2

◆诱导同步法——DNA合成阻断法

TdR双阻断法



- 将过量的TdR 加入细胞培养液，凡处于S 期的细胞立刻被抑制，而其他各期的细胞则照常运转，培养一定时间 (G_2+M+G_1) 后，所有这些细胞则被抑制在S 期；将 TdR 洗脱，更换新鲜培养液，让阻断于S 期的细胞开始复制DNA并沿细胞周期运转。

t ≥ G2+M+G1

S ≤ t ≤ G2+M+G1，再向培养液中第二次加入TdR，经过一定时间的培养，所有细胞则会被抑制在 G_1/S 期交界处。将TdR 洗脱，更换新鲜培养液并继续培养，即可以获得同步化细胞。

- 此方法的优点是同步化效率高，几乎适合于所有体外培养的细胞体系。这种方法目前被广泛采用。

例：高等生物的细胞周期依次为DNA合成前期（G_1期）、DNA合成期（S期）、DNA合成后期（G_2期）、分裂期（M期）。利用人工诱导可以使处于不同分裂时期的细胞处于细胞周期的同一个阶段，称为人工诱导同步化。胸腺嘧啶脱氧核苷（TdR）是一种常用的诱导剂，对细胞无毒害作用，能特异性地抑制DNA合成，而不影响处于其他时期的细胞进行细胞周期运转，从而使细胞被抑制在S期。去除TdR后所有细胞会继续进行细胞周期的运转。培养某种哺乳动物的肝脏细胞，在细胞培养液中加入一定剂量的TdR培养一段时间，然后洗脱掉TdR，重新更换培养液，第二次加入TdR培养一段时间，可使所有细胞都处于G_1/S交界处，完成同步化。已知其细胞周期的G_1期、S期、G_2期、M期分别为8h，6h，5h、1h。下列说法错误的是（ D ）

A．开始培养时，处于G_2期的细胞约占1/4

B．第1次加入TdR处理14h，可使所有细胞都处于G_1/S交界处或S期

C．第2次加入TdR处理14h，可使所有细胞都处于G_1/S交界处

D．两次加入TdR的时间间隔只要大于6h就能能完成同步化

DNA合成阻断法——TdR 双阻断法

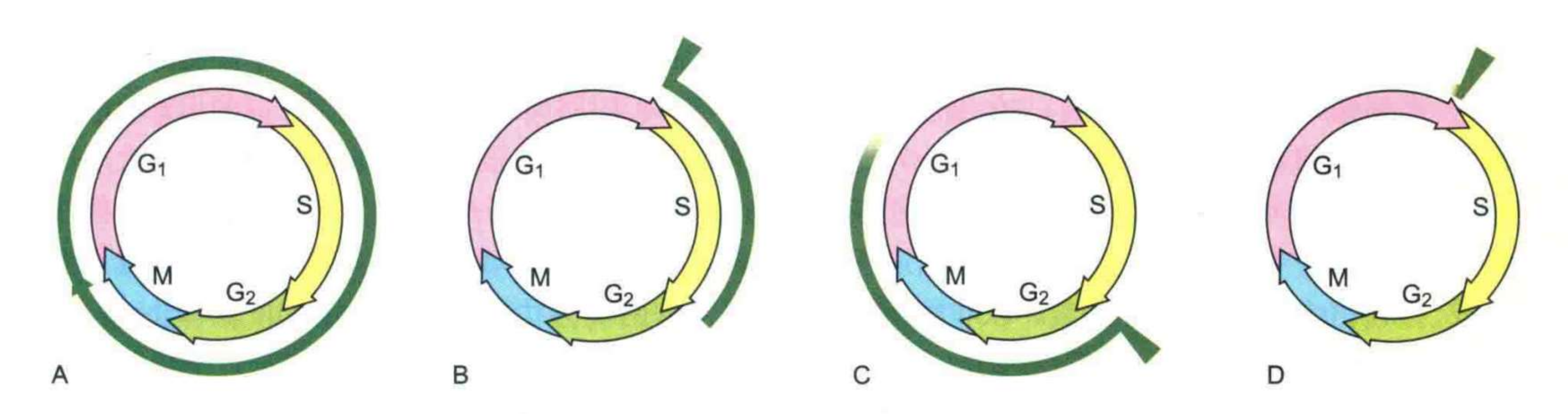


图 12-4　应用过量的 TdR 阻断法进行细胞周期同步化

A. 处于对数生长期的细胞。B. 第一次加入 TdR，所有处于 S 期的细胞立即被抑制，其他细胞运行到 G_1/S 期交界处被抑制。C. 将 TdR 洗脱，解除抑制，被抑制的细胞沿细胞周期运行。D. 在解除抑制的细胞到达 G_1 期终点前，第二次加入 TdR 并继续培养，所有的细胞被抑制在 G_1/S 期交界处。

诱导同步法

- **DNA合成阻断法：**TdR双阻断法：最终将细胞群阻断于G1/S交界处。

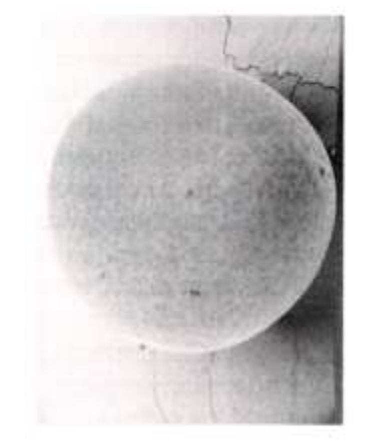
- **分裂中期阻断法：**某些药物如秋水仙碱、秋水仙酰胺和诺考达唑，通过抑制微管聚合来抑制细胞分裂器的形成，将细胞阻断在细胞分裂中期。优点是操作简便，效率高。缺点是这些药物的毒性相对较大。

四、特殊的细胞周期

1. 早期胚胎细胞的细胞周期（受精卵在卵裂时）

- 细胞分裂快，G_1期和G_2期非常短，以至被误认为仅含有S期和M期
- 卵细胞在成熟过程中已经积累了大量的物质基础，基本可以满足早期胚胎发育的物质需要，无需临时合成其它物质
- 子细胞在G_1、G_2期并不生长，越分裂体积越小
- 细胞周期调控因子和调节机制与一般体细胞标准的细胞周期基本是一致的

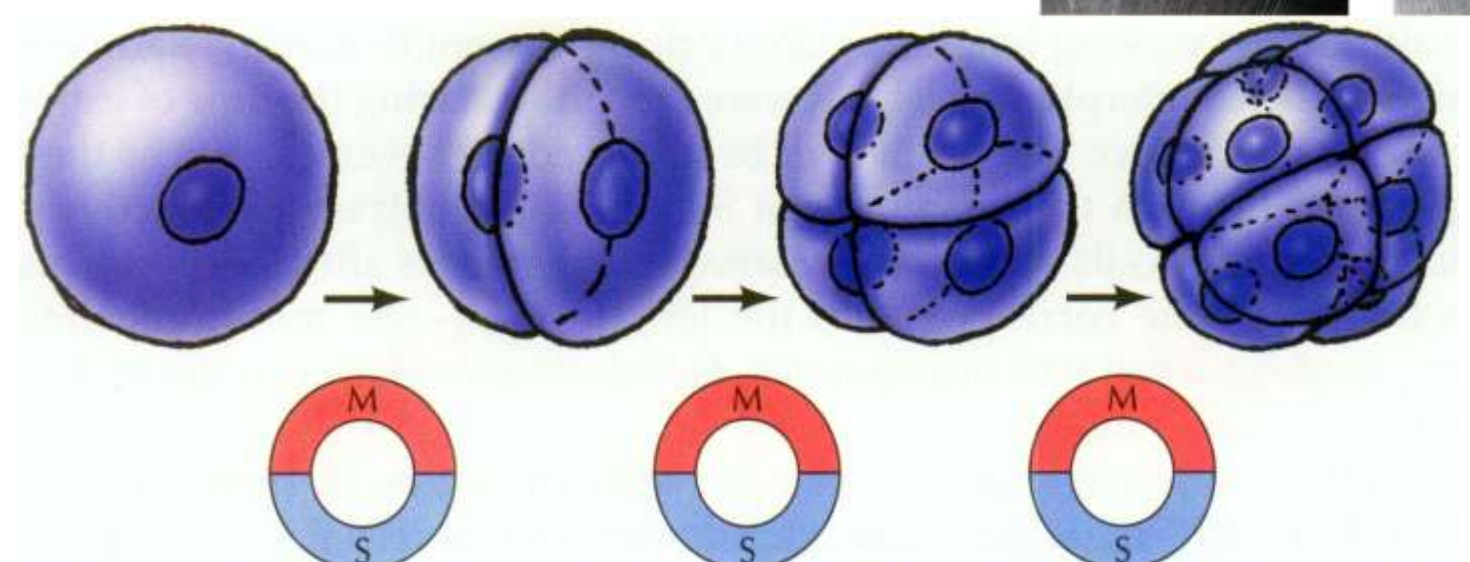
G_1期和G_2期非常短，以至被误认为仅含有S期和M期











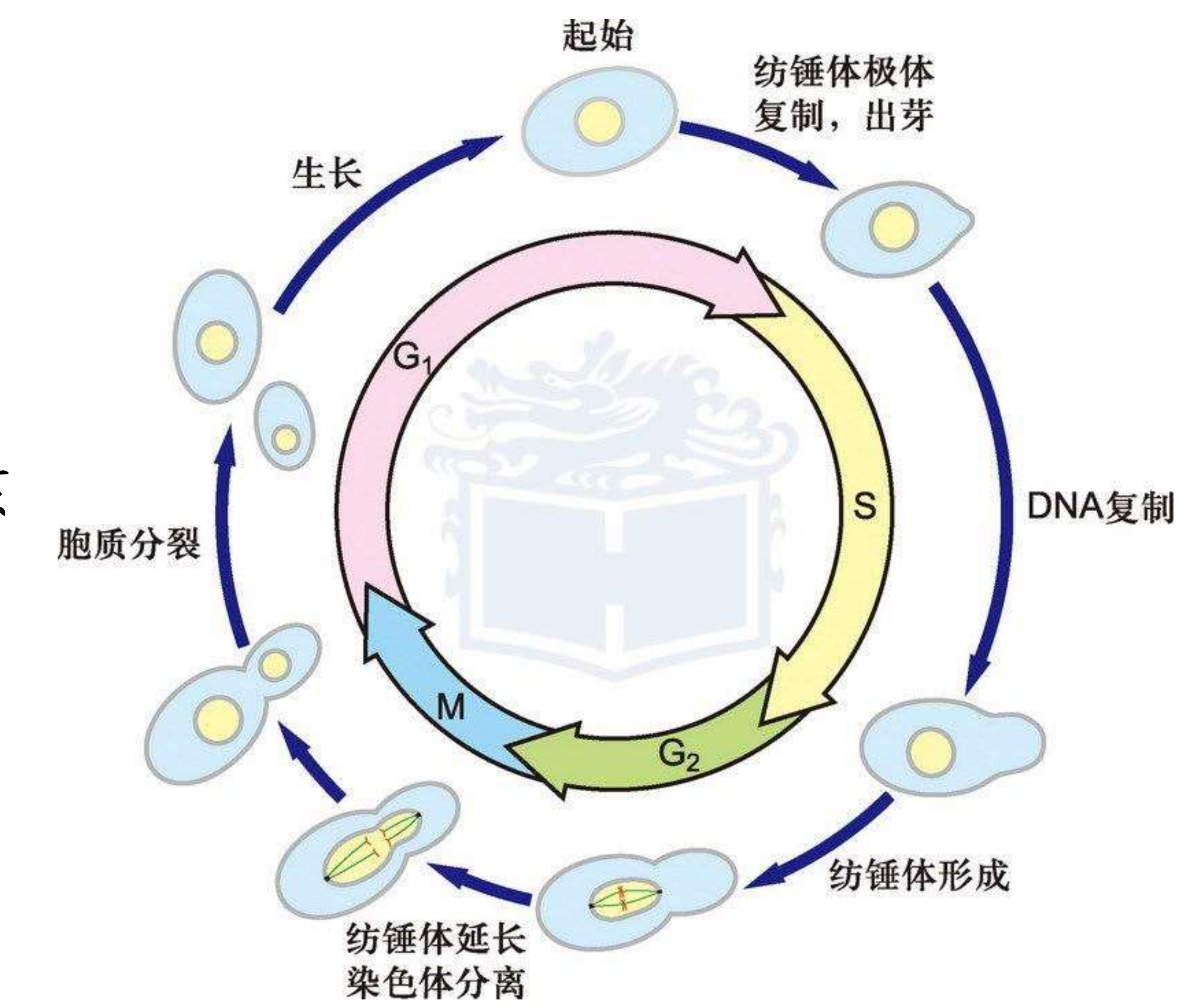
2. 酵母细胞的细胞周期

- 酵母细胞的细胞周期与标准的细胞周期在时相和调控方面相似。
- 酵母细胞周期明显特点：

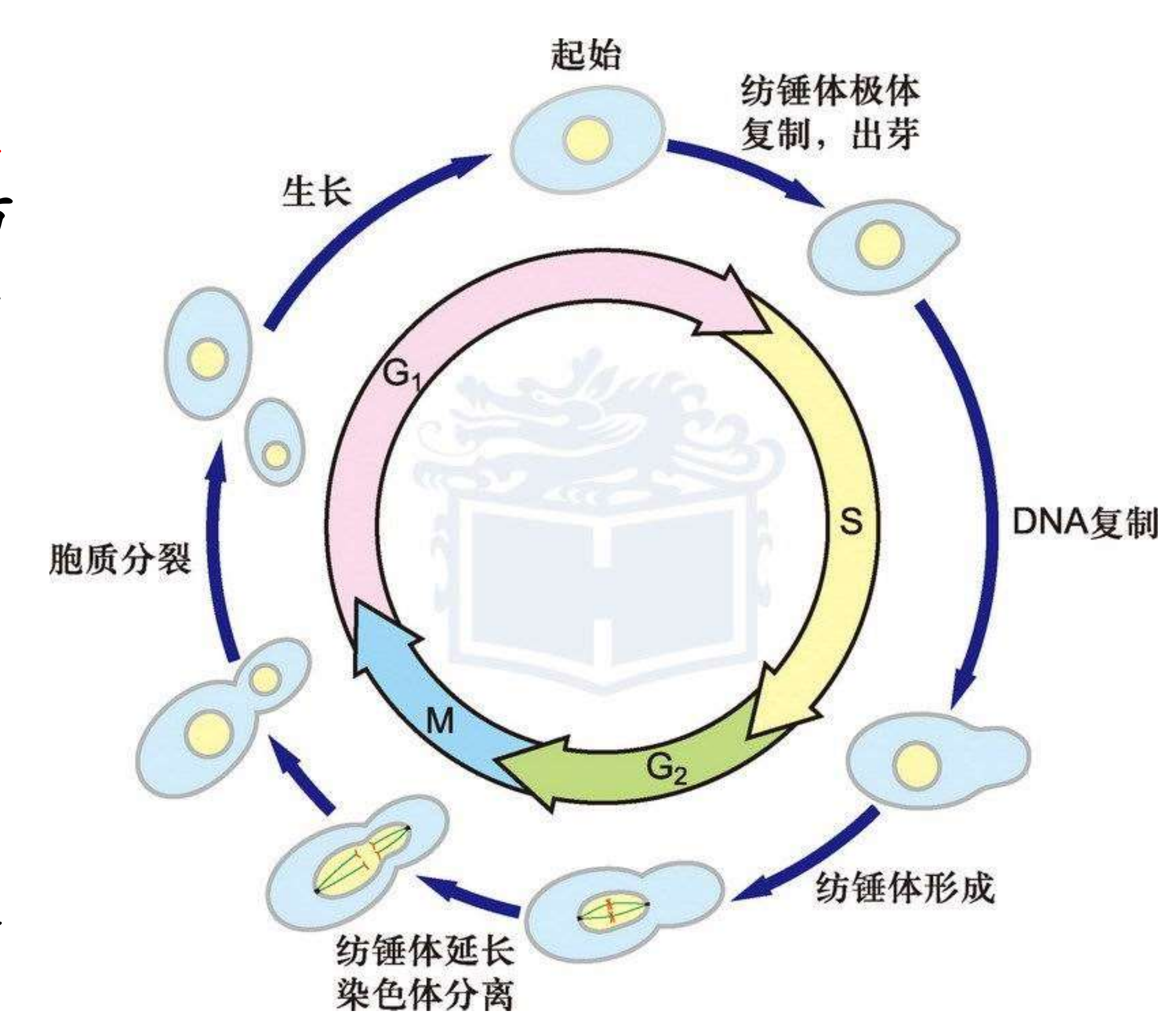
- 首先，酵母细胞周期持续时间较短，约90分钟；
- 细胞分裂过程属于封闭式，即在细胞分裂时核膜不解聚；
- 纺锤体位于细胞核内；
- 与其他真菌类似，在一定环境下，也进行有性繁殖

芽殖酵母和裂殖酵母虽同称为酵母，但二者之间的亲缘关系甚远，分属于两个属，据rRNA 序列分析，二者在两亿年前即已开始分歧演化。芽殖酵母和裂殖酵母在细胞结构和生命过程方面也有明显差别。

- 芽殖酵母以出芽方式进行分裂，因而很容易在生活状态下观察细胞周期进程。如图所示，芽殖酵母细胞在 G_1 期呈卵圆形，含有一个细胞核，基因组为单倍体。细胞周期起始点位于 G_1 期的后期阶段。起始点过后，细胞马上开始出芽。



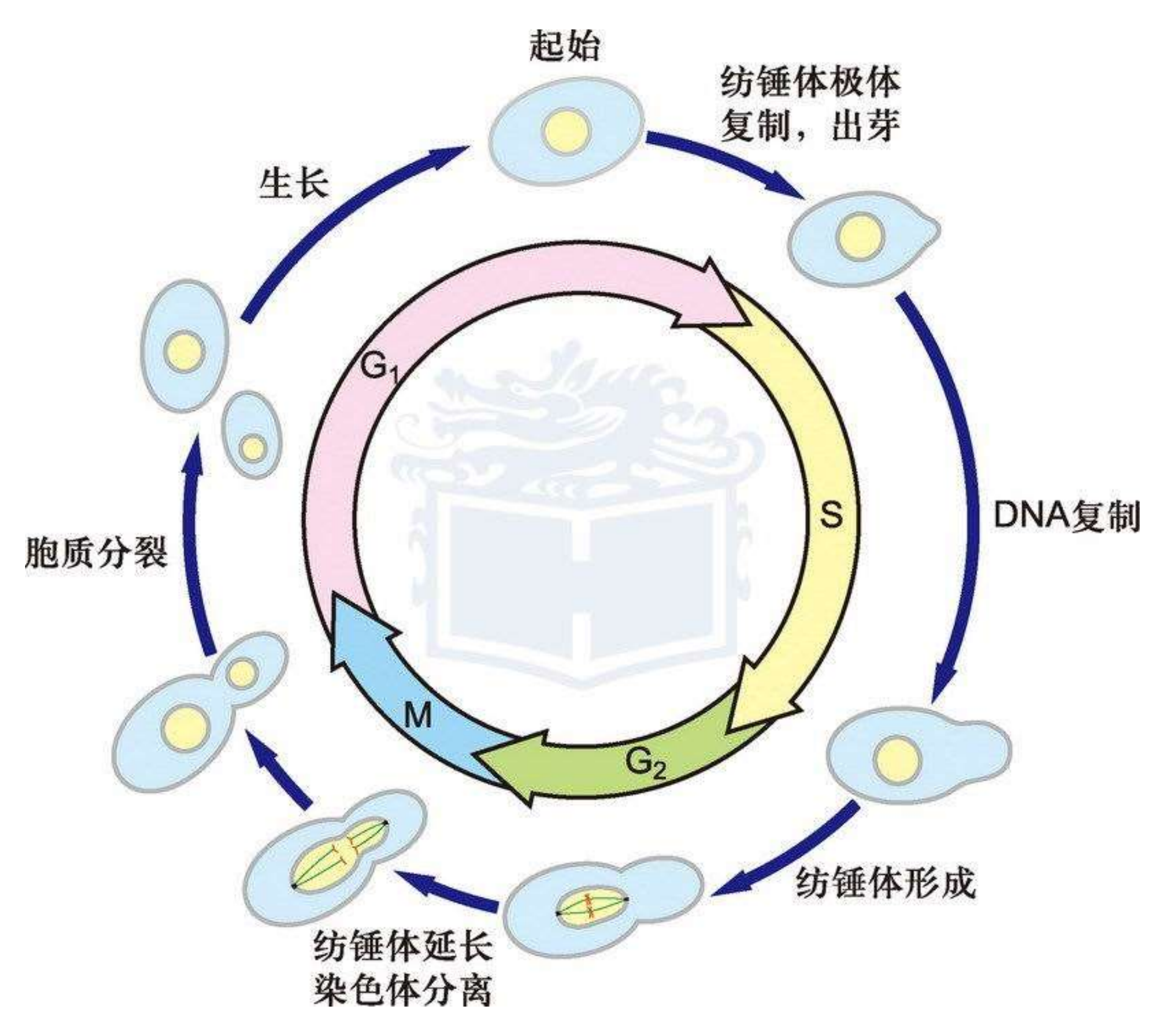
- 根据芽体的大小比例可以粗略估计细胞所处的时期。细胞出芽后，很快便进入S 期，开始DNA 复制，同时，纺锤体开始组装。纺锤体的两端为纺锤体极体。另一个与标准的细胞周期显著不同的是，酵母的纺锤体组装与S期 DNA 复制同时进行，而不是在DNA 复制之后。
- S 期过后，经过短暂的G_2期，染色质开始凝集，纺锤体逐渐延长，细胞逐步向M 期推进。



- 随着时间延长，芽体也不断增长，细胞核一分为二，分别分配到母体细胞和子细胞芽体中。再经过胞质分裂，形成相互独立的两个细胞。

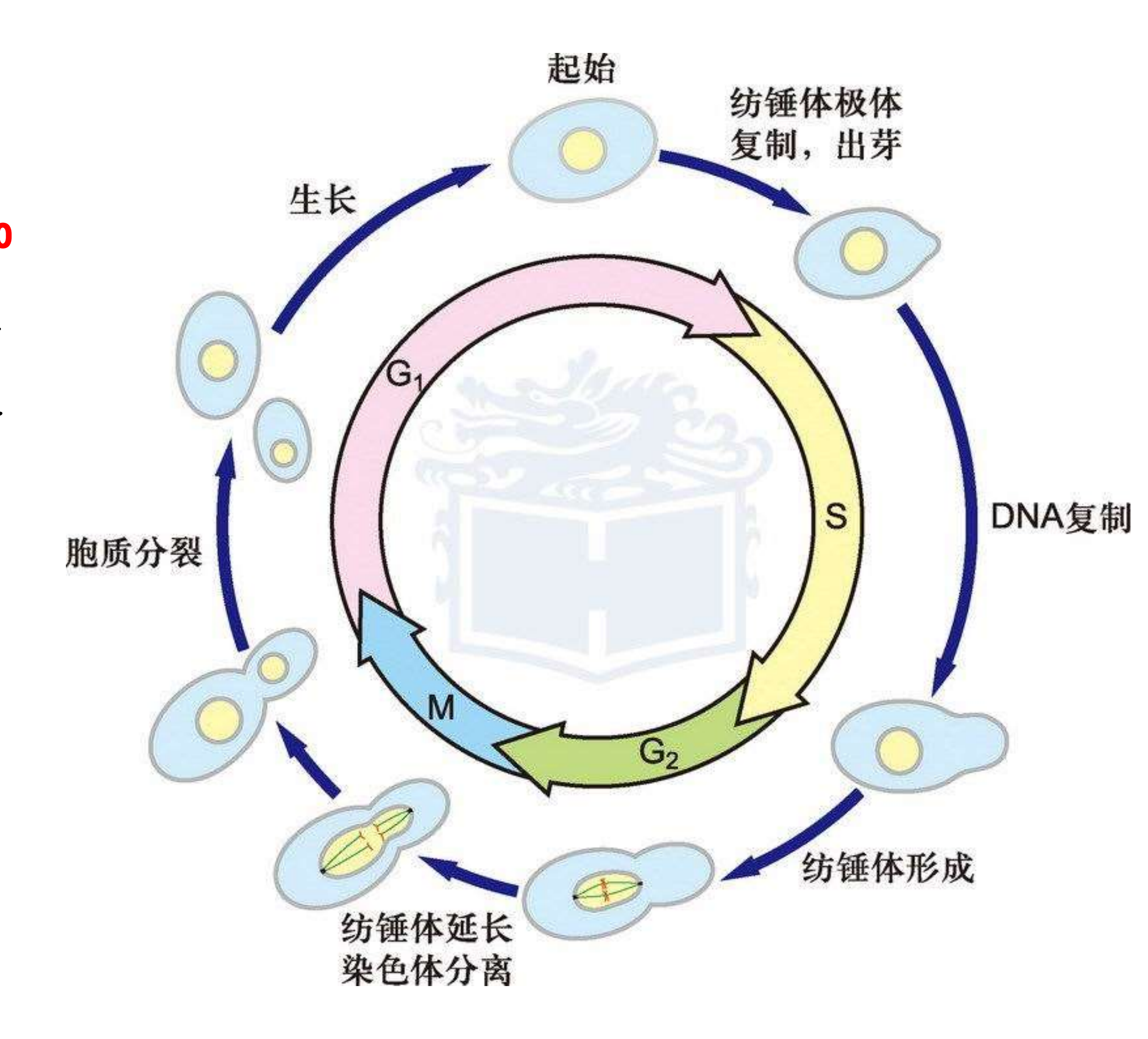
- 芽殖酵母细胞分裂为不等分裂，即生成的两个细胞体积大小不等，以芽体逐渐形成的子细胞体积较小。





- 芽殖酵母子细胞形成后，如果环境因素适宜，它们可以继续进行下一轮细胞周期。**如果环境因素不适宜，如营养物质缺乏等，它们或者直接进入G_0期状态，**或者改变生活周期，由通过有丝分裂方式**转化为减数分裂方式**进行有性生殖。

- 两个雌雄单倍体细胞会发生接合，细胞质相互融合，细胞核也随之融合，形成**一个二倍体细胞**。该二倍体细胞再经过起始点、一轮DNA复制、减数分裂等，**最终形成4个单倍体孢子**。一旦环境因素适应，单倍体孢子又可以萌发，回到无性生殖状态。



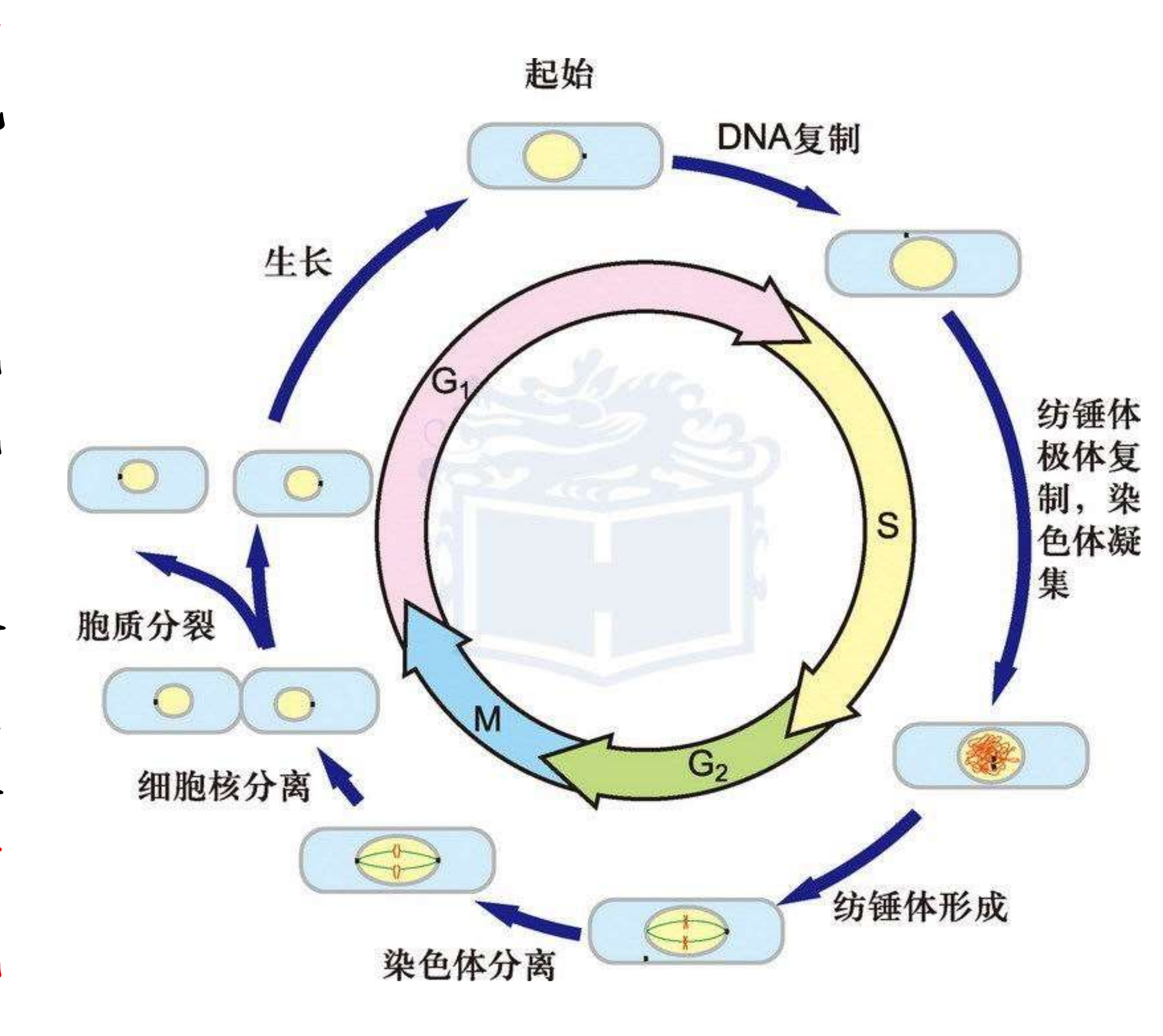
- 裂殖酵母形态呈棒状。其细胞周期与芽殖酵母有不少相似之处，也有显著不同。
- G_1 期裂殖酵母细胞为短棒状。经过一段时间的生长，细胞增加到一定长度，到达起始点。和芽殖酵母相似，经过起始点后，细胞很快进入S期，开始复制DNA，同时继续生长。



起始
DNA复制
纺锤体极体复制，染色体凝集
纺锤体形成
染色体分离
细胞核分离
胞质分裂
生长
G_1
S
G_2
M

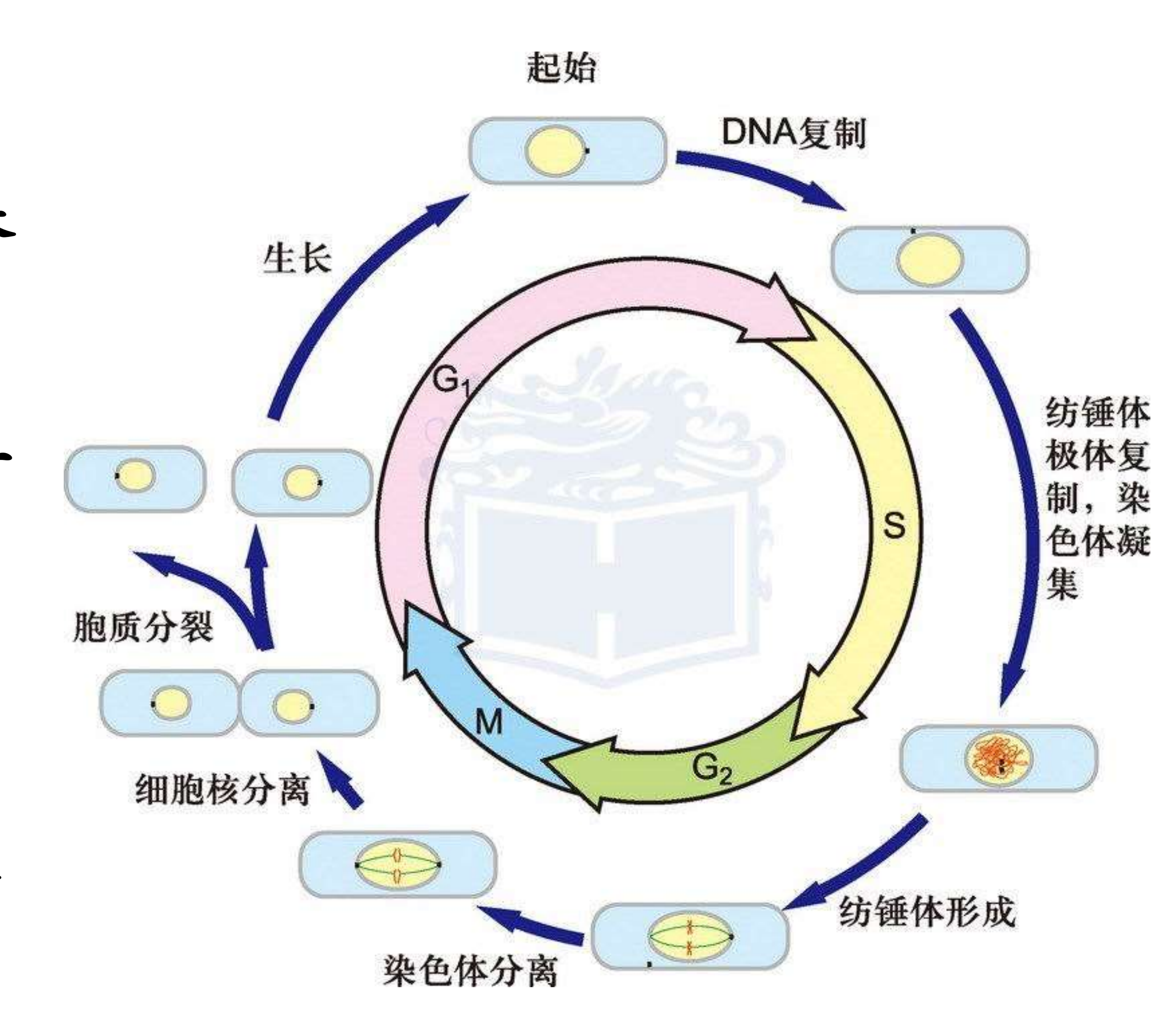
- S 期过后，细胞进入G_2期，并将继续生长一定时间，待细胞达到一定体积后，方能启动M 期。经染色体凝集、 纺锤体极体复制、纺锤体在细胞核内组装并逐渐延长、细胞核拉长等一系列变化，分裂成两个细胞核。再经胞质分裂，形成两个大小相同的子细胞。

- 裂殖酵母在环境因素不利时，也会由有丝分裂生殖转化为减数分裂生殖。但与芽殖酵母细胞不同，两个不同性别的单倍体裂殖酵母细胞可以直接接合，通过减数分裂，形成4个单 倍体孢子。



- 此外，裂殖酵母的起始点无明显的形态学标志。因而难以像芽殖酵母那样，可以通过观察芽体 的大小来估计细胞所在的细胞周期位置。

- 但裂殖酵母有两个鲜明的特点： 一是细胞分裂为**均等分裂**，即分裂后生成的两个子细胞大小相等；二是细胞生长**仅是细胞长度的增加，细胞直径保持不变**。根据这两个特点，可以通过测定细胞长度，比较容易地确定细胞周期变化。

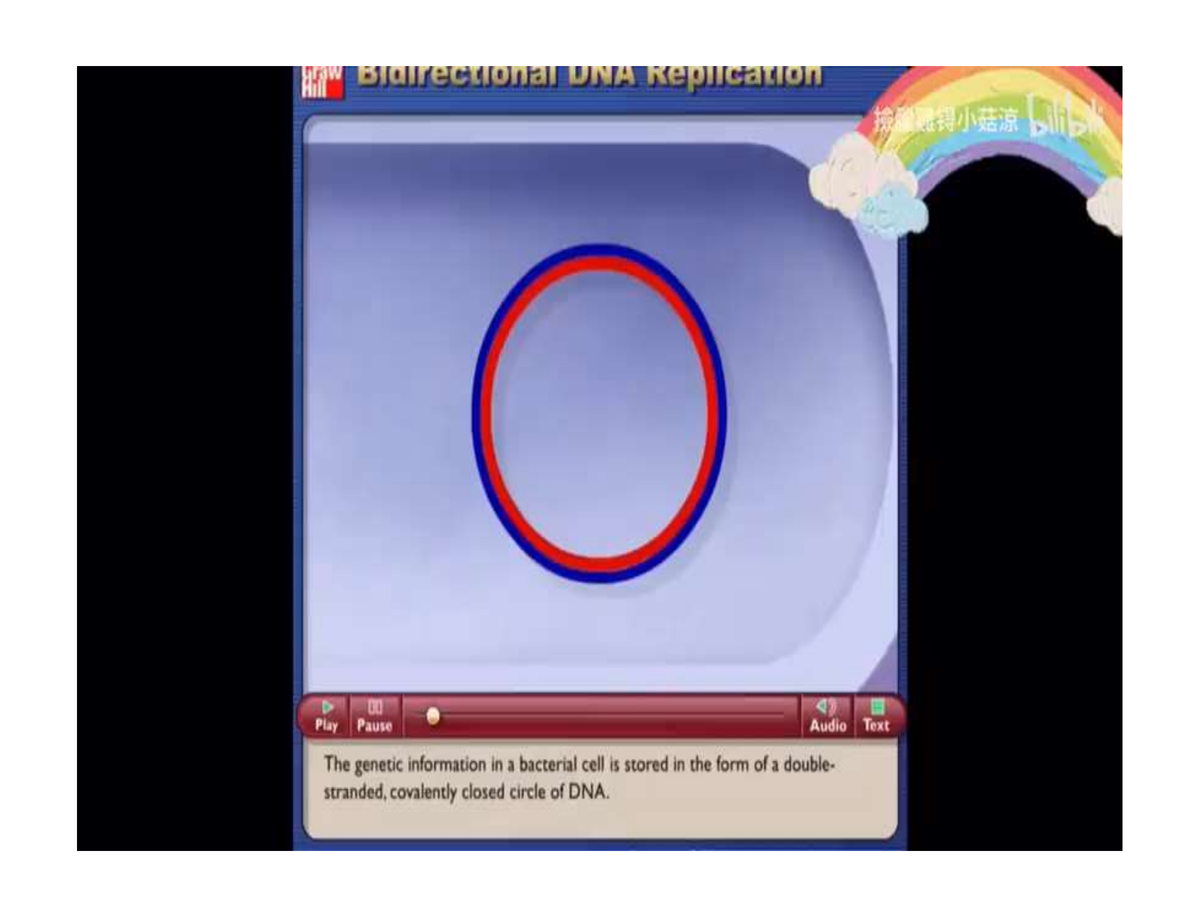


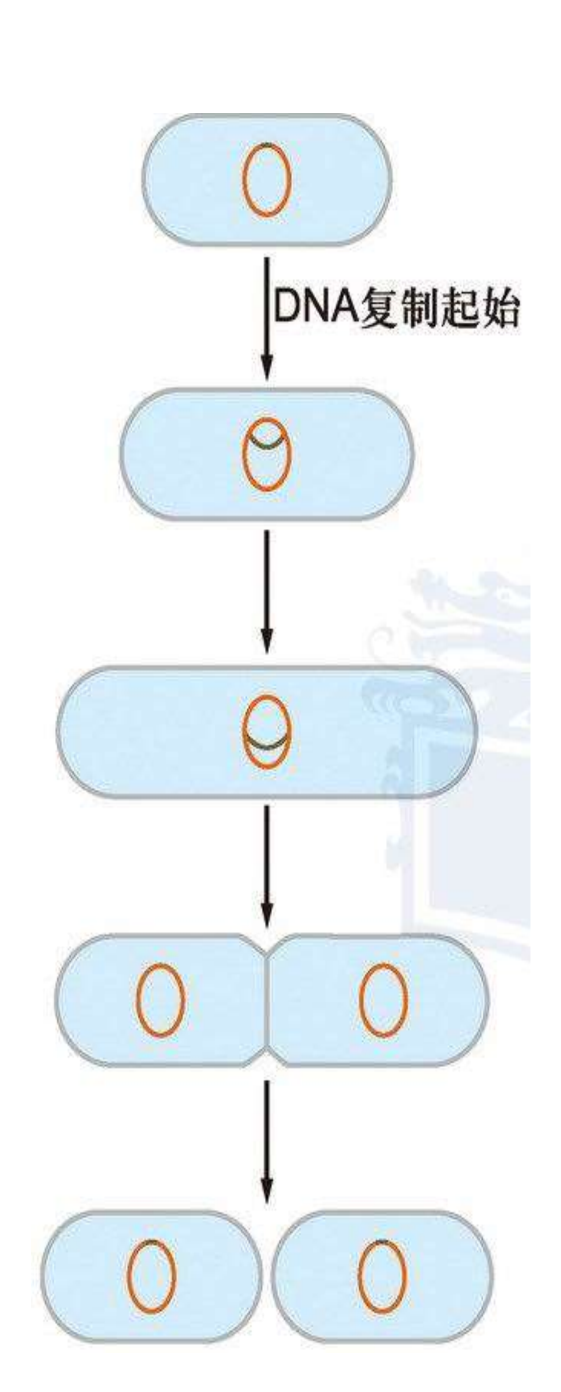
3. 植物细胞的细胞周期

- 植物细胞的细胞周期与动物细胞的标准细胞周期非常相似，含有G_1期、S期、G_2期和M期四个时期。
- 植物细胞不含中心体，但在细胞分裂时可以正常组装纺锤体。
- 植物细胞以形成中间板的形式进行胞质分裂。

4. 细菌的细胞周期

- ➢细菌 DNA 为一环形分子，含有一个复制起始点 (origin)
- ➢细菌DNA的复制方式称为“θ”型复制





4. 细菌的细胞周期

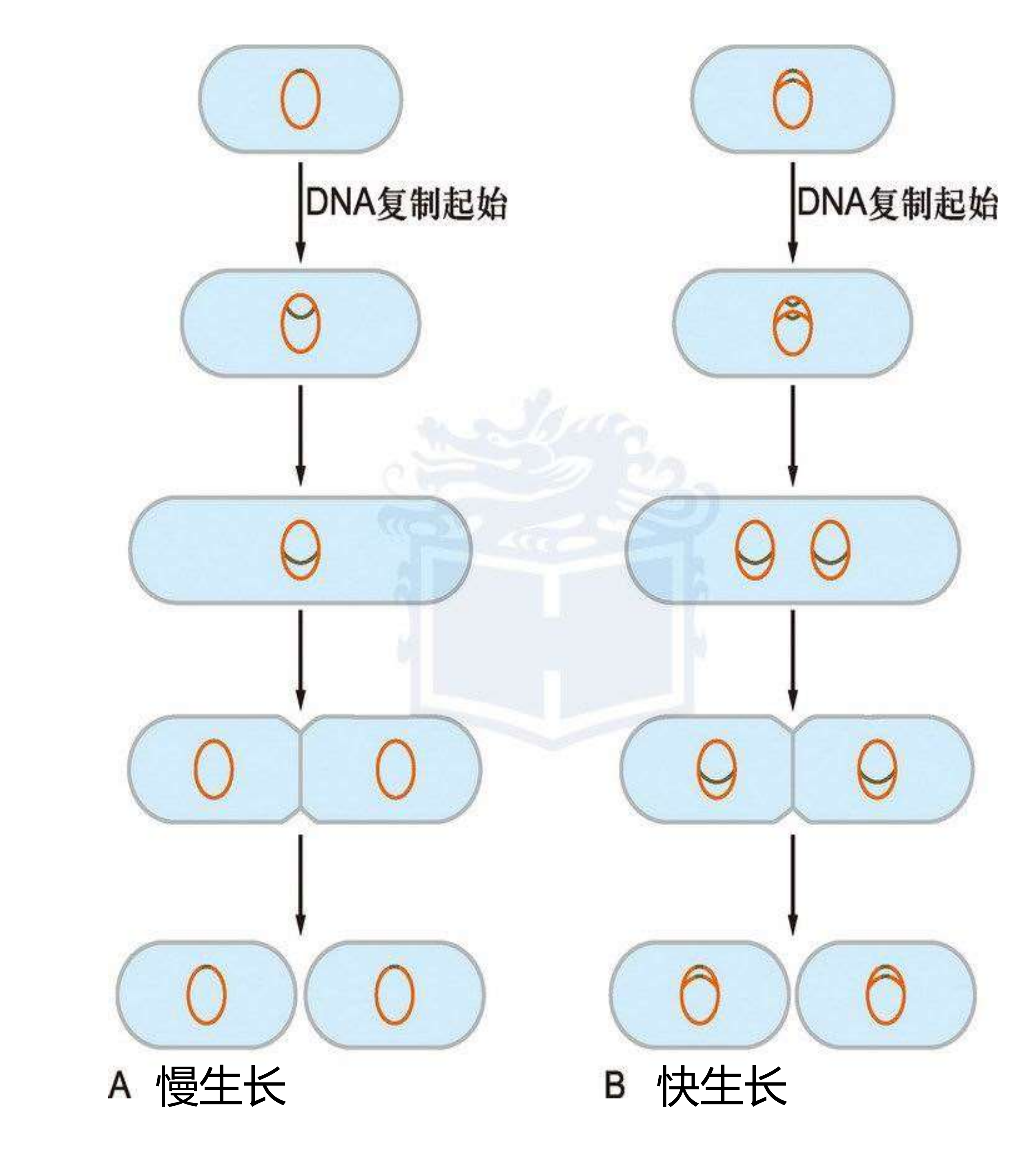
- 细菌分为快生长和慢生长；

- 细菌生长缓慢的情况下，在DNA复制之前， 一般要经过一个临界时间，调节DNA复制的起始。
- 在DNA 复制之后和细胞分裂之前，也有一个临界时间。只有通过这个临界时间，细胞才能开始分裂。
- 从这种慢生长情况来看，细菌细胞周期过程与真核细胞周期过程有一定相似之处。细胞周期基本具备四个时相。

4. 细菌的细胞周期

- 但是，细菌在快生长情况下，细胞周期过程发生较大变化。细菌细胞每分裂一次(即一个细胞周期时间)仅需要35min，而完成一次 DNA 复制却需要40 min。而且在DNA 复制之前，需要10 min的复制起始准备，在 DNA复制之后还需要20min的染色体分离和细胞分裂。由此可见，真正完成一轮DNA复制实际需要70 min。

- 细菌在快速生长情况下，如何协调快速分裂和最基本的DNA复制速度之间的矛盾？


DNA复制起始
DNA复制起始
A 慢生长
B 快生长

➢快生长时，分裂和复制同时进行。

Bidirectional DNA Replication

Play Pause Audio Text

The genetic information in a bacterial cell is stored in the form of a double-stranded, covalently closed circle of DNA.

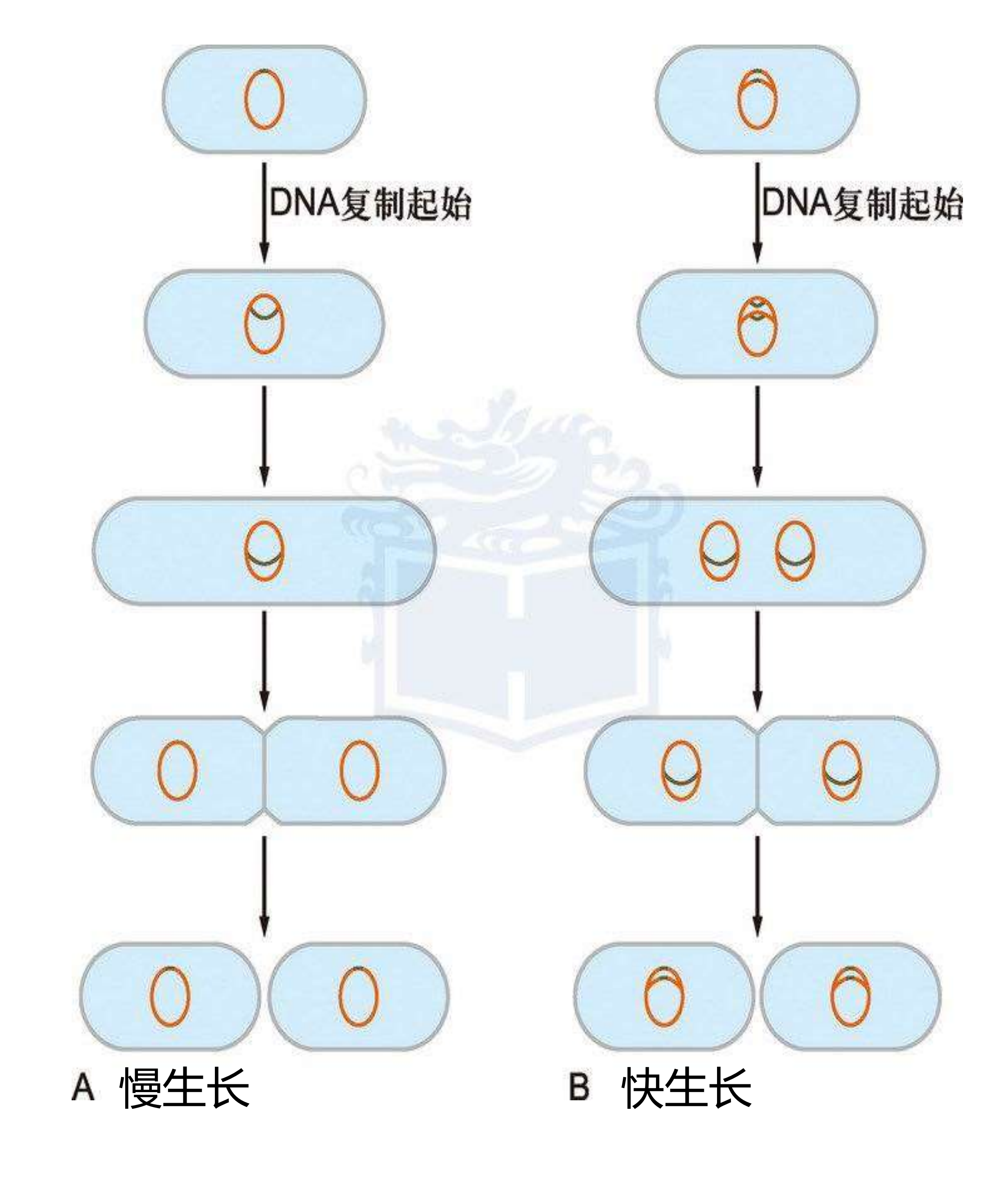
DNA复制起始

DNA复制起始

A 慢生长

B 快生长

- 快生长时，分裂和复制同时进行。
- 在一个细胞周期中每个 DNA 分子复制仅能完成一半，但 DNA复制是在两个正在形成中的 DNA 分子上同时进行的。
- 如图所示，在上一次细胞分裂结束时，细胞内的 DNA已经复制到一半路程。



第二节 细胞分裂

一、有丝分裂(mitosis)

- 有丝分裂是指整个细胞分裂,包括核分裂和胞质分裂两个过程。
- 核分裂主要是通过纺锤丝的形成和运动，以及染色体的形成,把在S期已经复制好了的DNA平均分配到两个子细胞，以保证遗传的连续性和稳定性。由于这一时期的主要特征出现纺锤丝,故称为有丝分裂。

经抗微管抗体和DNA染料双重荧光染色的动物细胞。

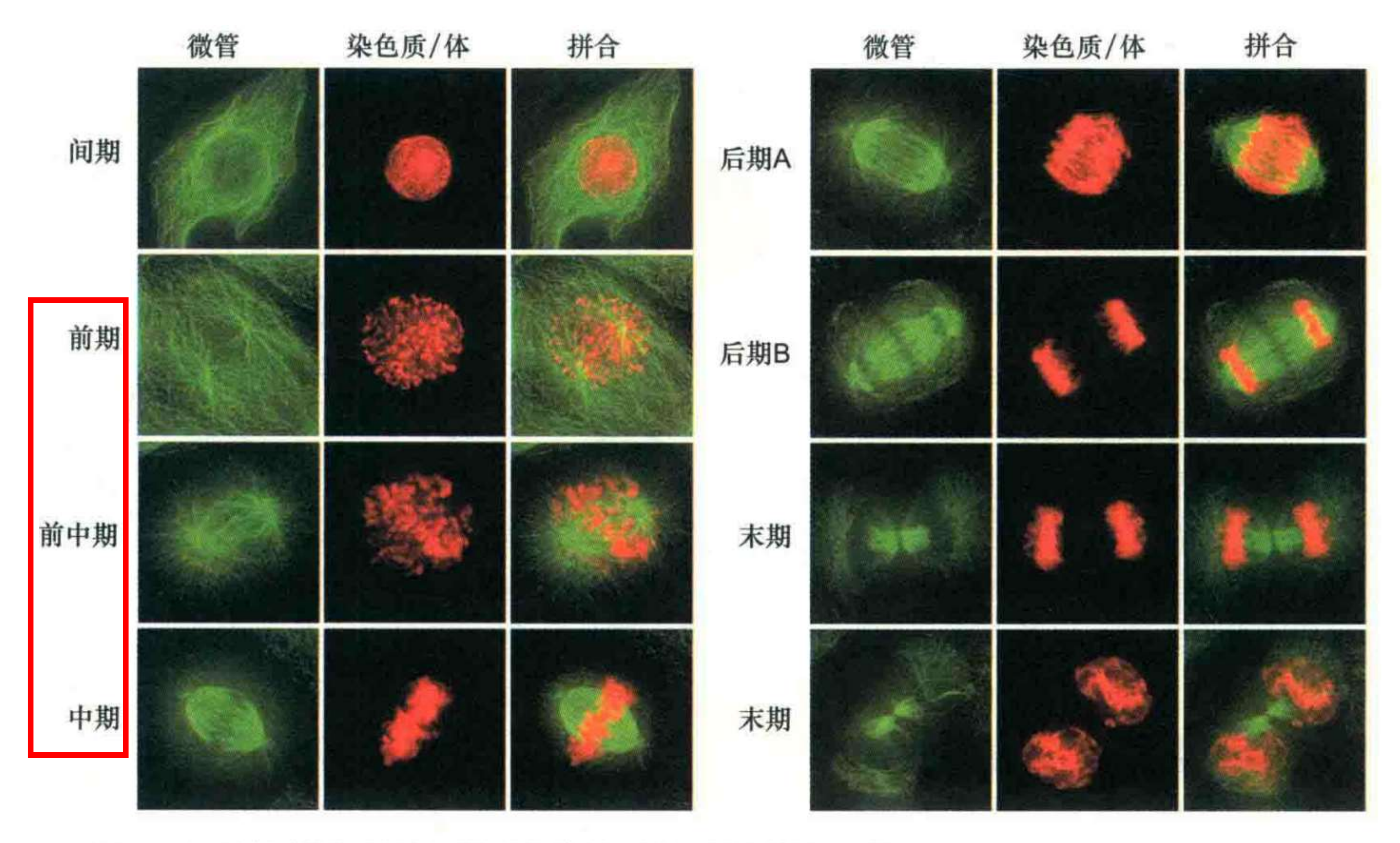


图 12-9 高等动物细胞有丝分裂过程（罗佳博士和张传茂博士提供）

（一）有丝分裂过程

1、前期

- 标志前期开始的第一个特征：

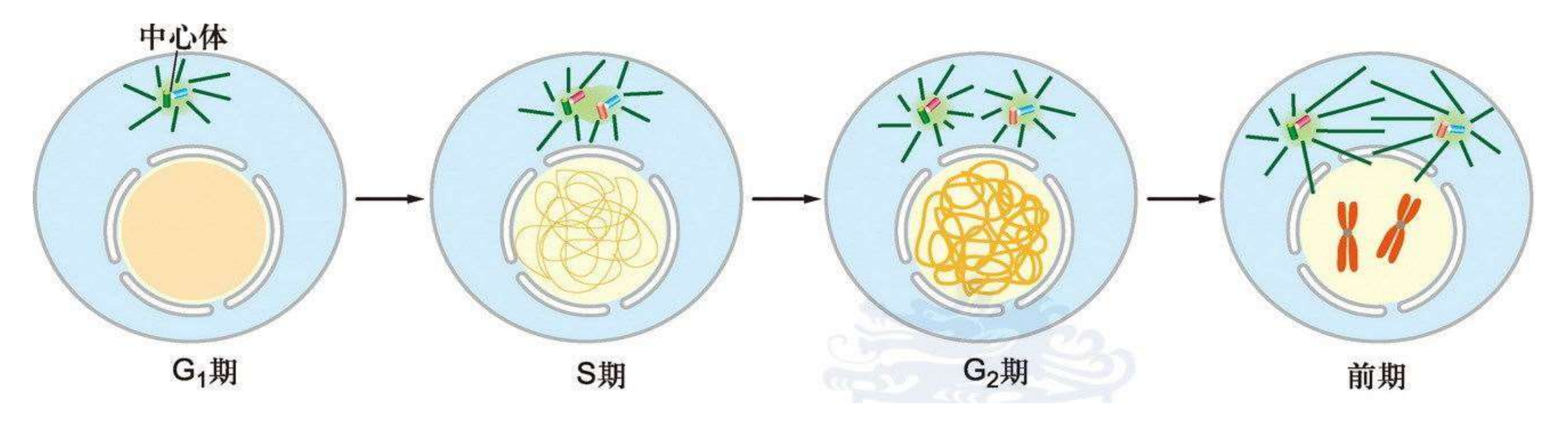
染色体凝缩：染色体凝缩是指由间期细长、弥漫样分布的线型染色质，经过进一步螺旋化、折叠和包装等过程，逐渐变短变粗，形成光镜下可辨的早期染色体结构。

- 第二个特征：

分裂极确立和纺锤体装配

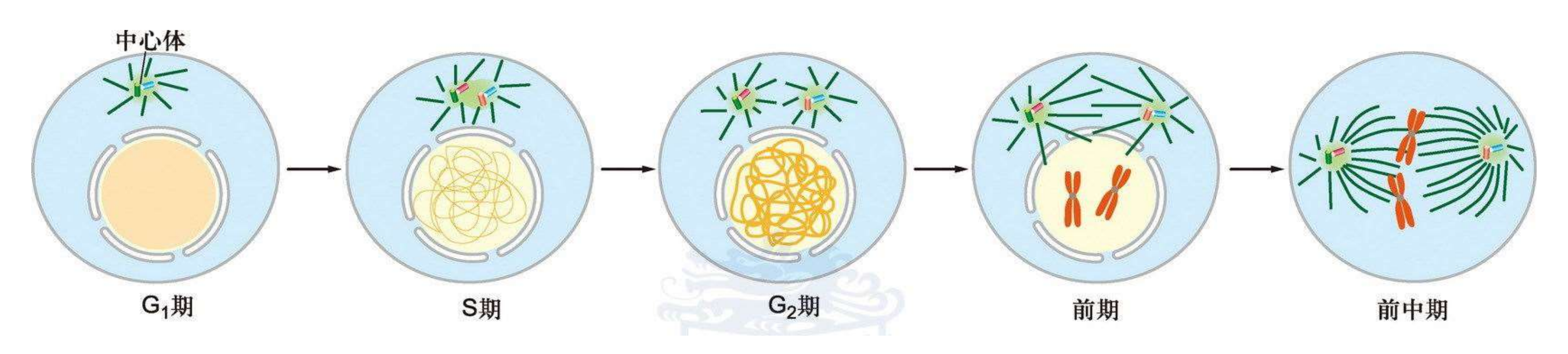
➢前期第二个特征：分裂极确立和纺锤体装配

- 在G_1期晚期垂直分布的母中心粒和子中心粒分离，这是中心体复制开始的征兆。
- 现普遍认为，中心体在G_1期末开始复制，在S期完成复制，随着中心体复制完成，在G_2期分离，半保留复制的中心粒进入子代中心体。



➢前期第二个特征：分裂极确立和纺锤体装配

细胞进入有丝分裂前期，复制并分离后的**两个子中心体作为微管组织中心（MTOC），开始放射状微管装配**，中心体及其周围微管形成两个星体，这便是分裂极的确立和纺锤体装配的起始。



2、前中期(prometaphase)

有三个标志性事件：

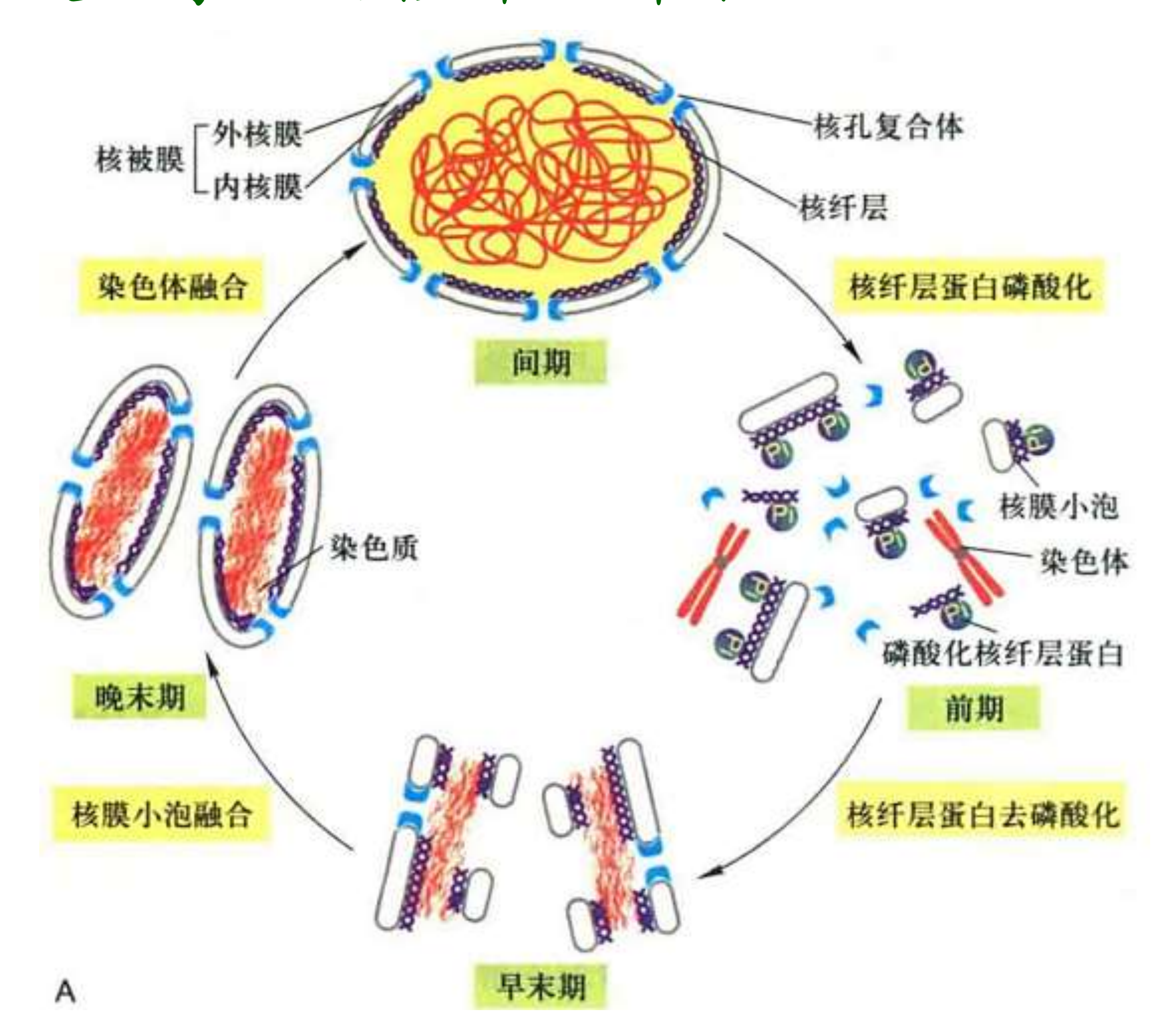
标志性事件一：核膜崩解

标志性事件二：完成纺锤体的装配，形成有丝分裂器

标志性事件三：染色体整列

➢前中期标志性事件一：核膜崩解

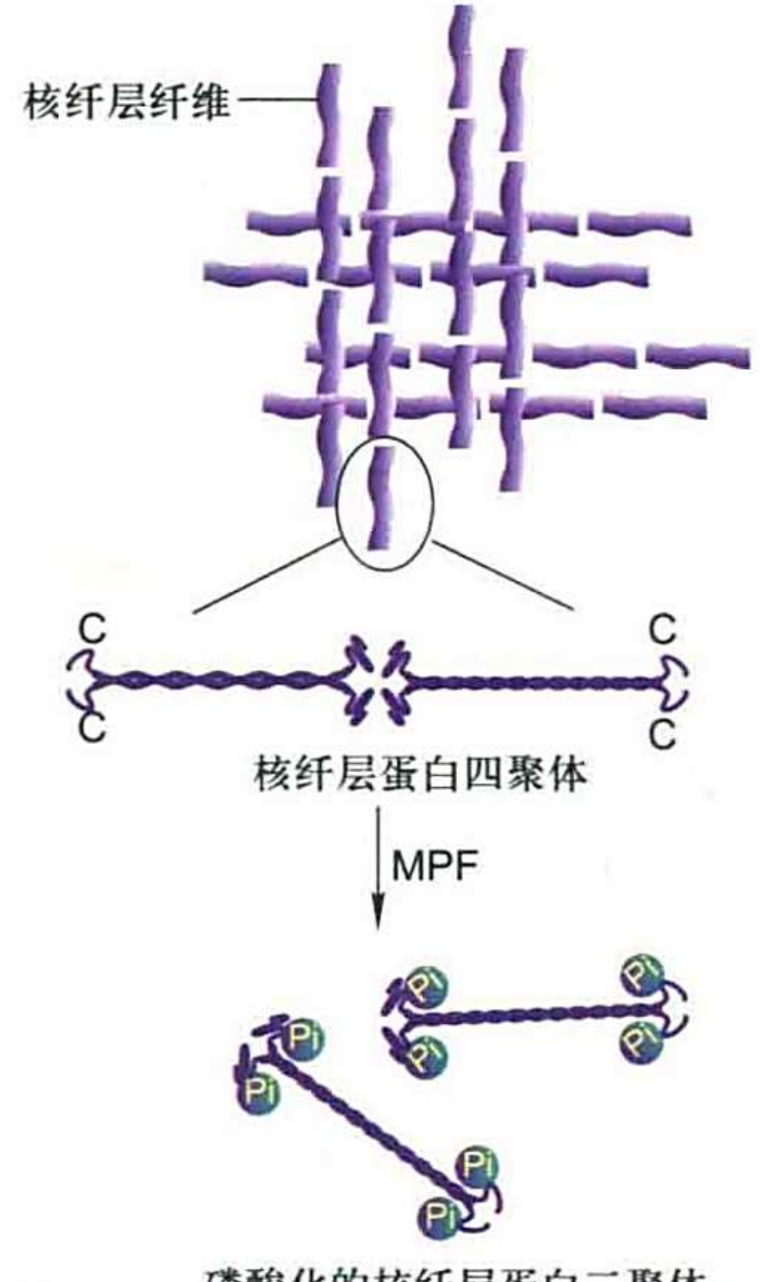
◆核膜崩解：破裂成小的膜泡，这一过程是由核纤层蛋白中特异的丝氨酸残基磷酸化导致的核纤层解体。



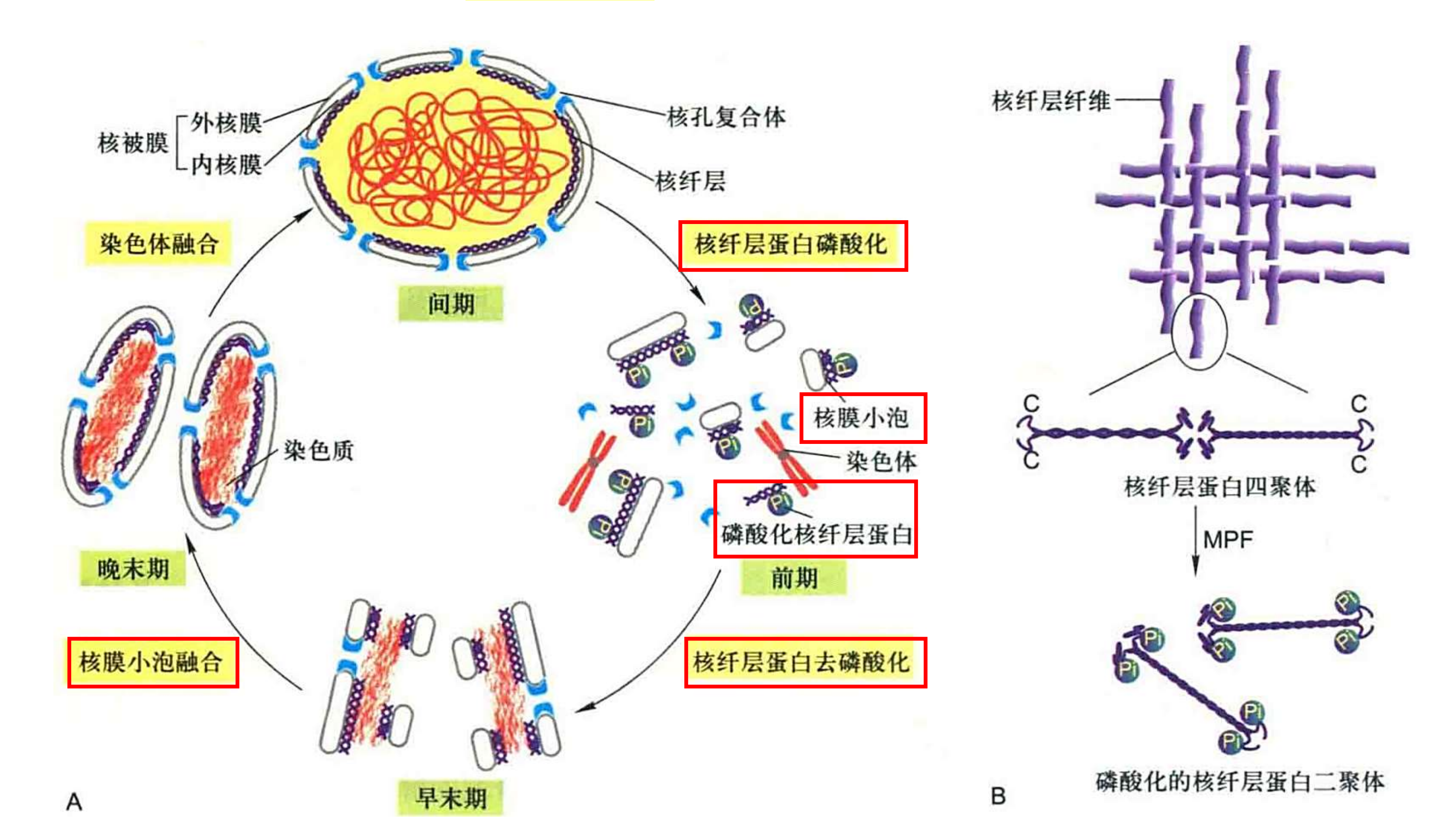
➢前中期标志性事件一：核膜崩解

◆核膜崩解与核纤层解体是相互偶联的事件。核纤层蛋白的磷酸化与去磷酸化可能是有丝分裂过程中核纤层结构动态变化的调控因素。

◆一些研究结果表明，核纤层蛋白是有丝分裂促进因子 (MPF) 的直接作用底物。MPF可以使核纤层蛋白22位和392位丝氨酸磷酸化，结果导致这两个与核纤层组装直接相关的结构域发生构象变化，从而导致核纤层蛋白四聚体解聚和核纤层解聚。

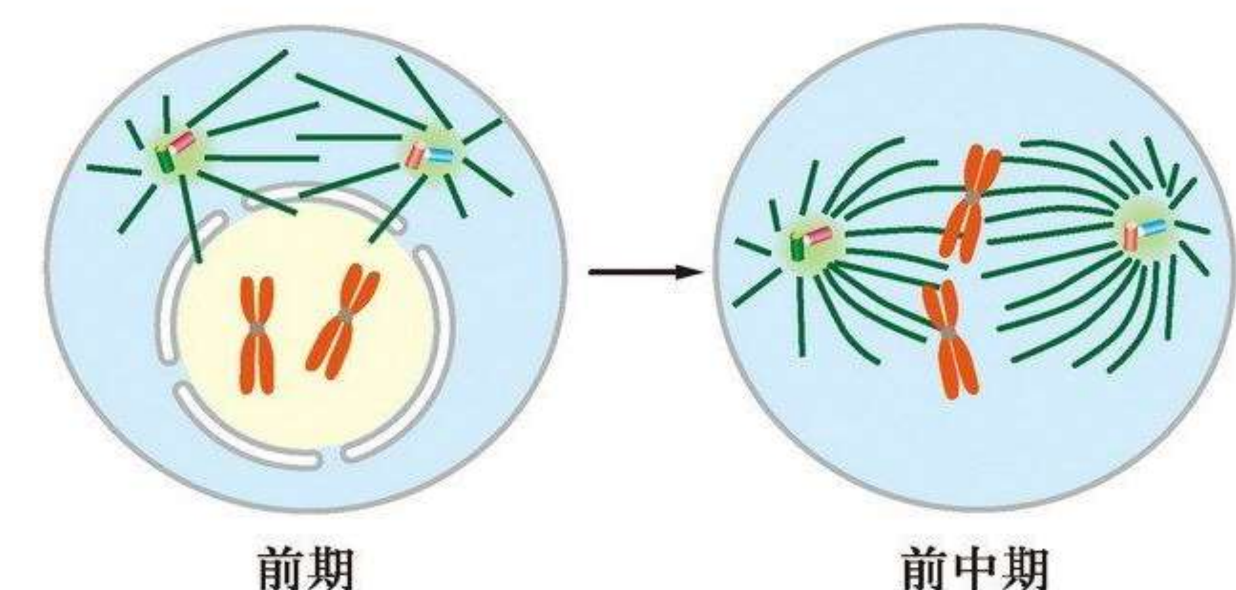


➢前中期标志性事件一：核膜崩解



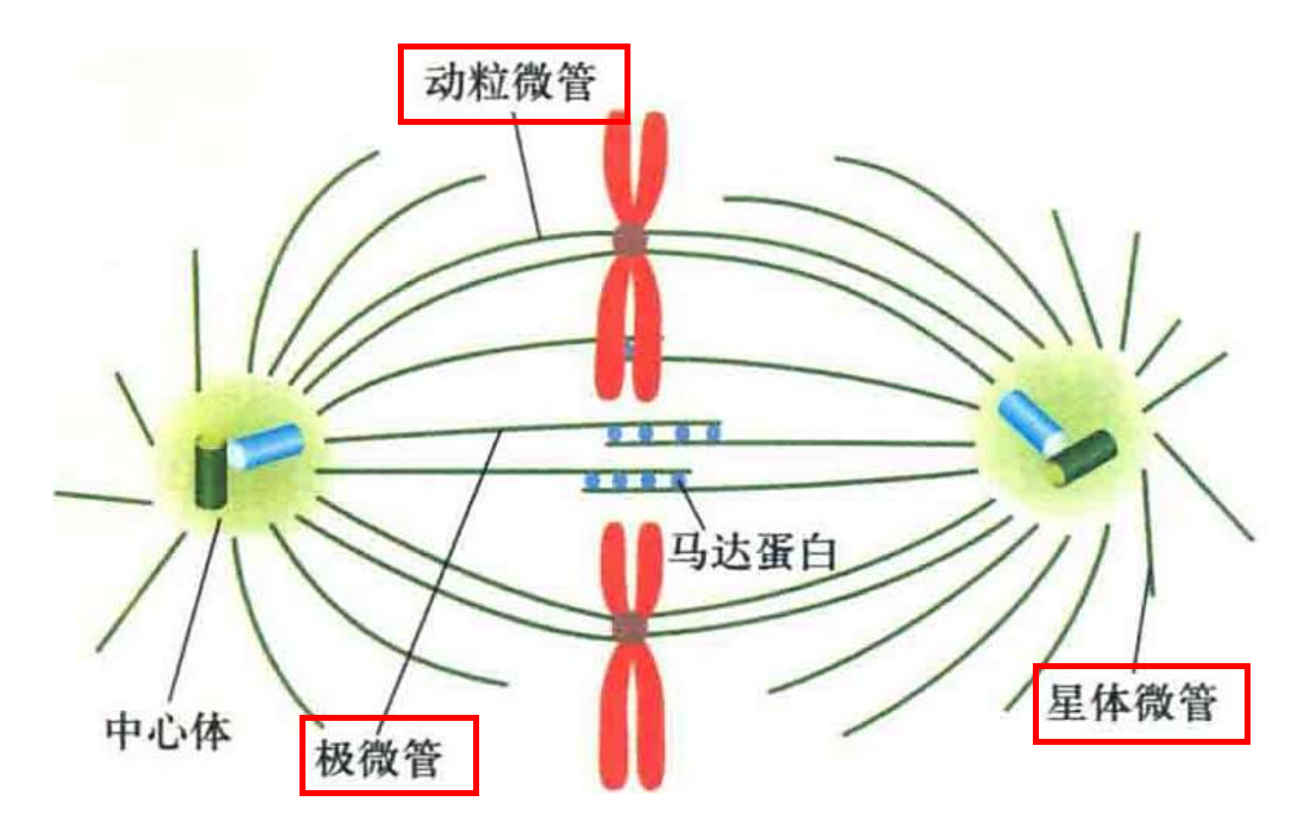
➢前中期标志性事件二：完成纺锤体的装配，形成有丝分裂器

- 在前期，两个星体的形成和向两极的运动，事实上标志着纺锤体组装的开始。
- 进入前中期，随着核膜的解体，由纺锤体两极发出的一些星体微管可进入“核”内，通过其正极端迅速捕获染色体，并分别与染色体两侧的动粒结合，形成动粒微管。至此，由微管及其结合蛋白组成的纺锤体基本完成组装。



➢前中期标志性事件二：完成纺锤体的装配，形成有丝分裂器

➢ 由星体微管、 染色体动粒微管和极间微管及其结合蛋白构成有星纺锤体，即动物细胞的有丝分裂器。

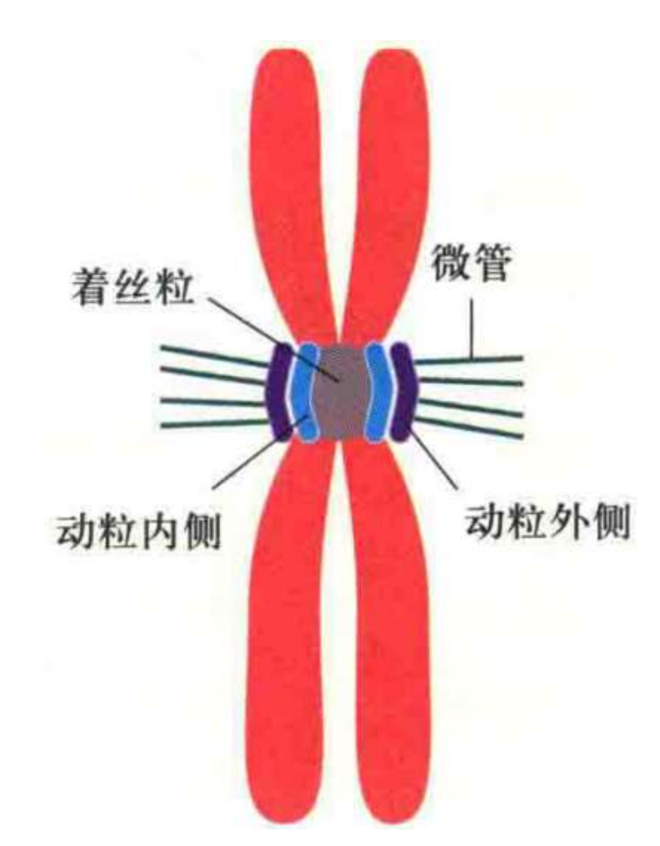


由中心体向外放射出，末端结合有分子马达，负责两极的分离，同时确定纺锤体纵轴的方向。

由中心体发出，在纺锤体中部重叠，重叠部位结合有分子马达，负责将两极推开。

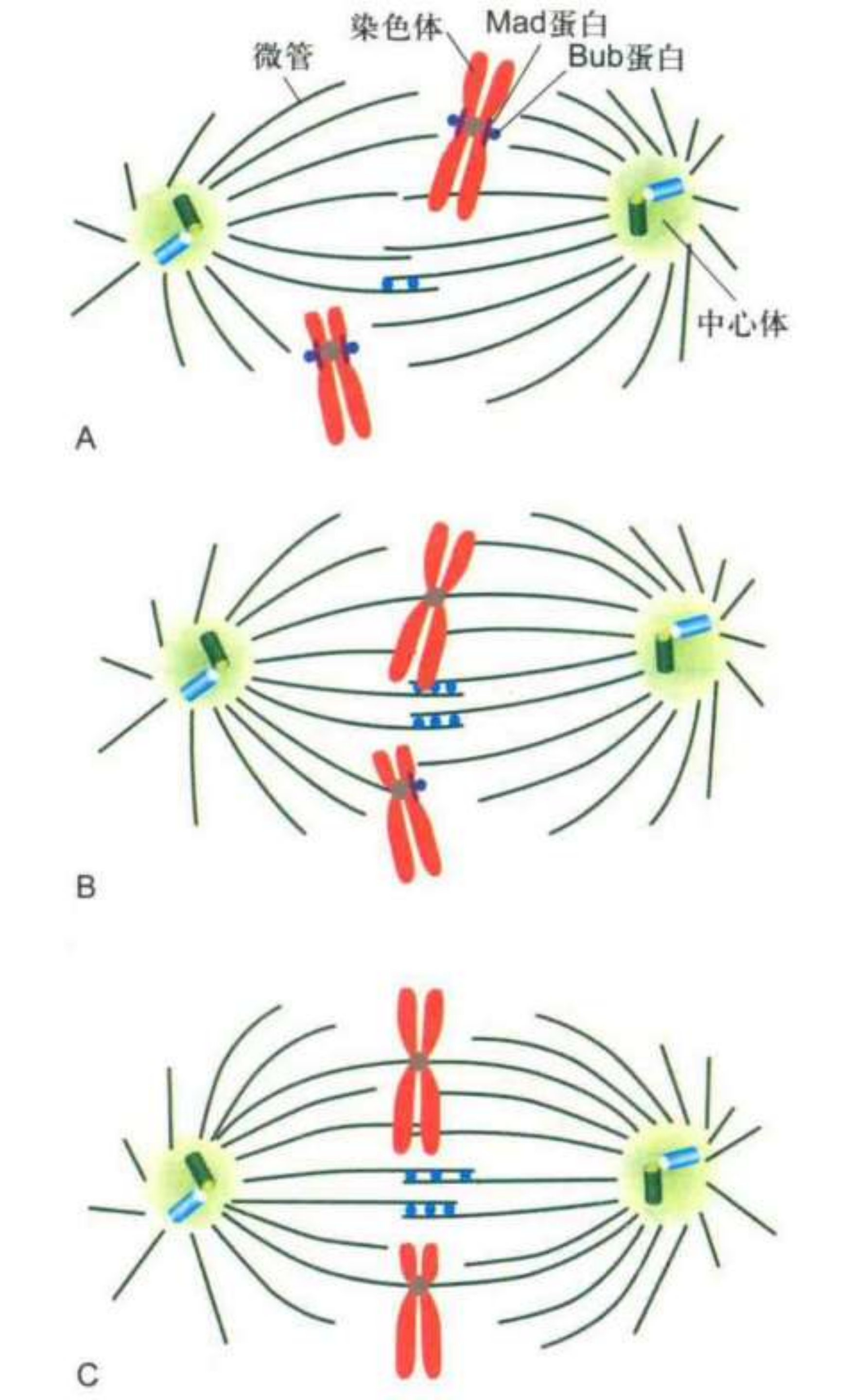
➢前中期标志性事件三：染色体整列

- 研究发现，至少有数种蛋白质参与染色体整列事件，其中首要的两组蛋白质称为**Mad 和 Bub 蛋白**。**Mad 和 Bub** 可以**使动粒敏化，促使微管与动粒接触。**



➢前中期标志性事件三：染色体整列

- 如果染色体被纺锤体微管捕获，Mad2和 Bub1很快会从动粒上消失。
- 一侧的动粒被微管捕捉，一侧的Mad2 和 Bub1 消失；
- 两侧的动粒被微管捕捉，两侧的Mad2和 Bub1 消失；
- 如果染色体不被微管捕捉，则Mad2和 Bub1 不从动粒上消失。



➢前中期标志性事件三：染色体整列

- 如果染色体不被微管捕捉，则Mad2 和 Bub1 不从动粒上消失。进一步研究发现，由于某些染色体不能被微管及时捕捉而滞后，Mad2 和 Bub1 不能从这些染色体的动粒上消失，后期则不能启动，染色单体不能相互分离。
- 只有等到这些染色体也被微管捕捉并排列到赤道板上， Mad2 和 Bub1 从动粒上消失，后期才能启动。

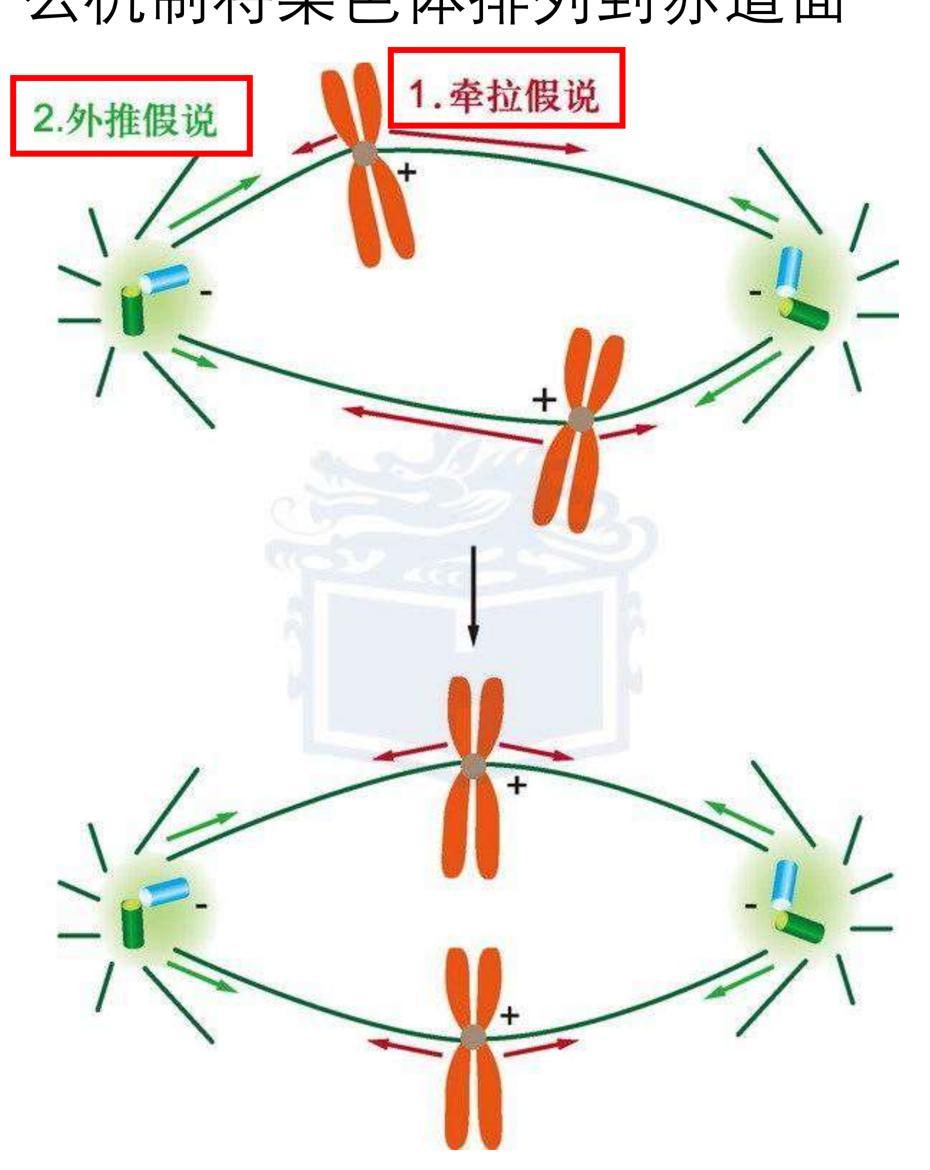
3、中期(metaphase)

细胞有丝分裂进入中期的主要标志是：

- 染色体整列完成并且所有染色体排列到赤道面上，
- 纺锤体结构呈现典型的纺锤样。

➢中期标志性事件一：染色体整列完成并且所有染色体排列到赤道面上

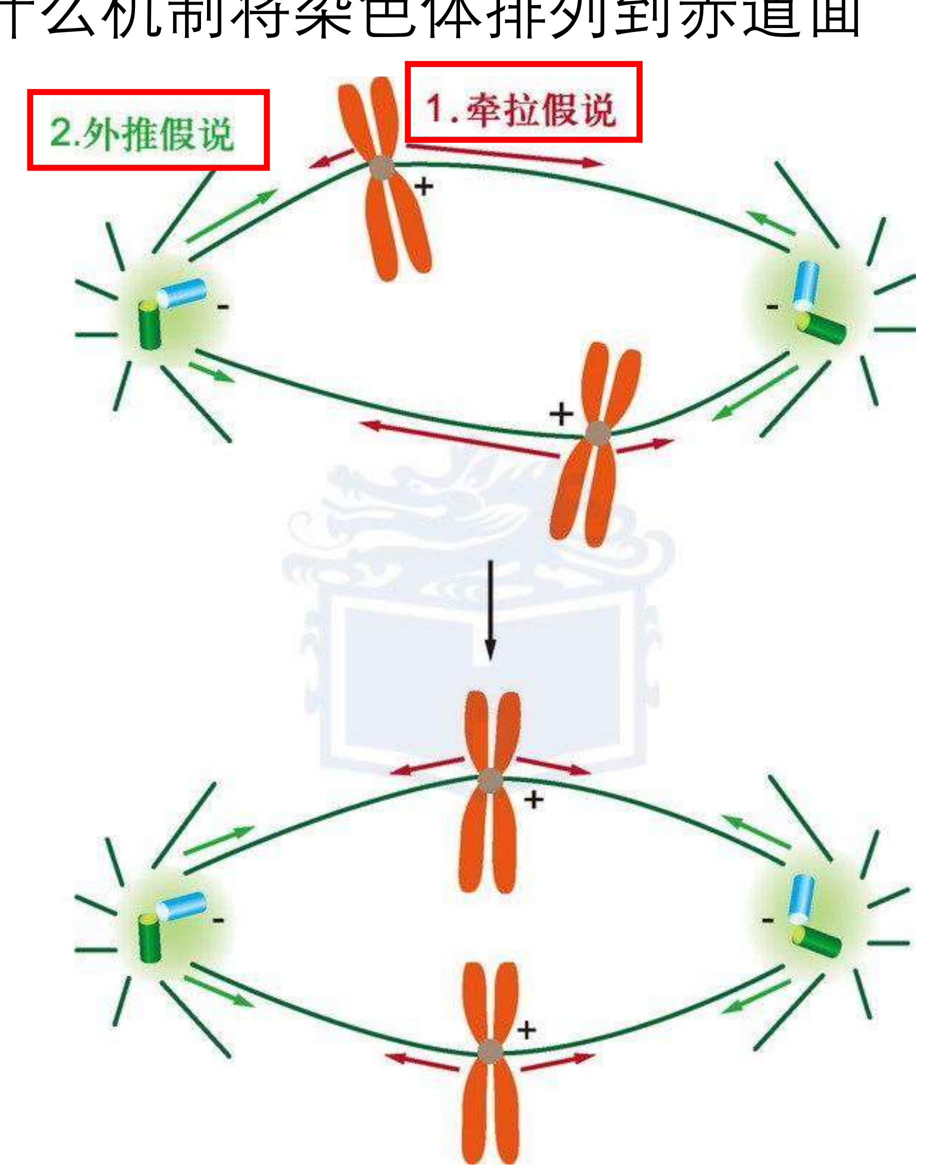
当染色体上的两个动粒被微管捕获后，细胞通过什么机制将染色体排列到赤道面上呢？



牵拉假说认为，染色体向赤道面方向运动，是由于动粒微管牵拉的结果。动粒微管越长，拉力越大，当来自两极的动粒微管的拉力相等时，染色体即被稳定在赤道面上。

➢中期标志性事件一：染色体整列完成并且所有染色体排列到赤道面上

当染色体上的两个动粒被微管捕获后，细胞通过什么机制将染色体排列到赤道面上呢?

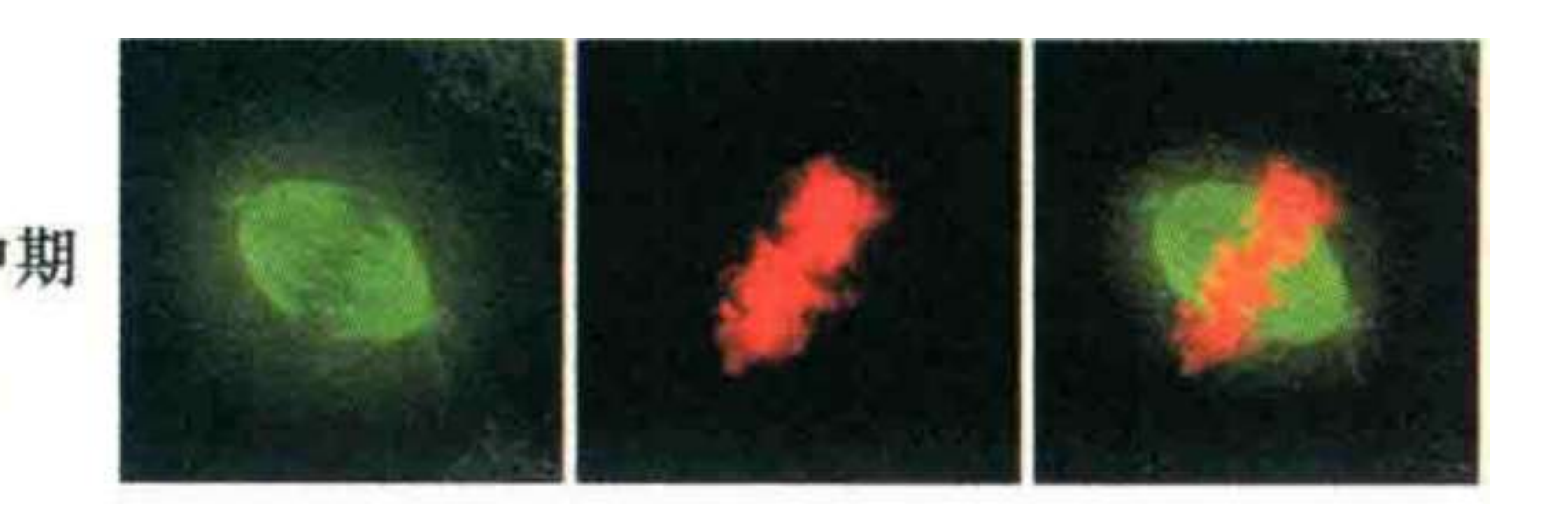


外推假说认为，染色体向赤道方向移动，是由于星体的排斥力将染色体外推的结果。染色体距离中心体越近，星体对染色体的外推力越强，当来自于两极的推力达到平衡时，染色体即被稳定在赤道面上。

这两种假说也许并不相互排斥，有可能同时发挥作用，或有其他机制共同参与。

➢中期标志性事件二：纺锤体结构呈现典型的纺锤样

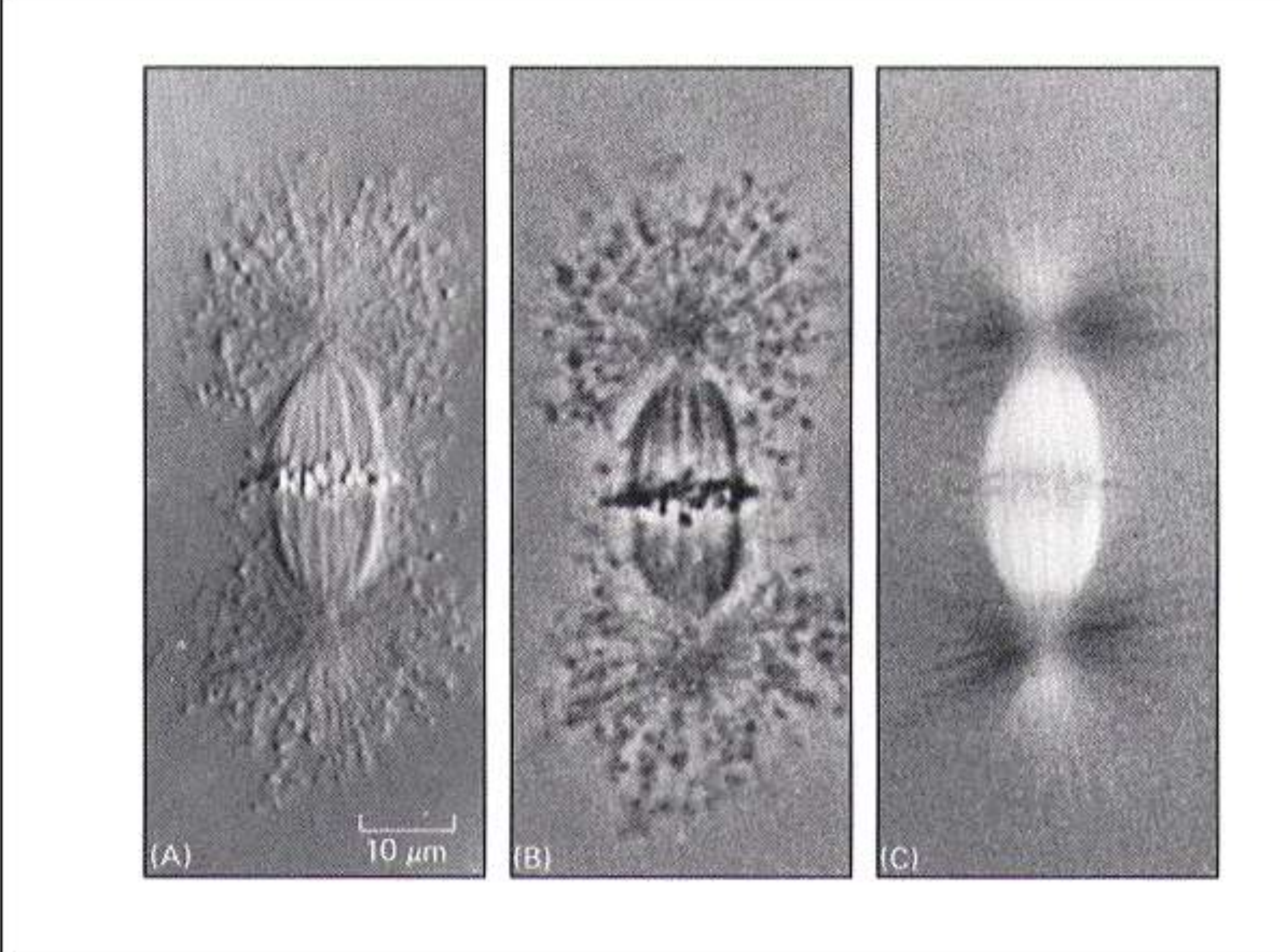
- 当染色体完成在赤道面整列之后，两侧的动粒微管长度相等，作用力均衡。除**动粒微管**外，许多**极微管**在赤道区域也相互搭桥，形成貌似连续微管结构。



➢中期标志性事件二：纺锤体结构呈现典型的纺锤样

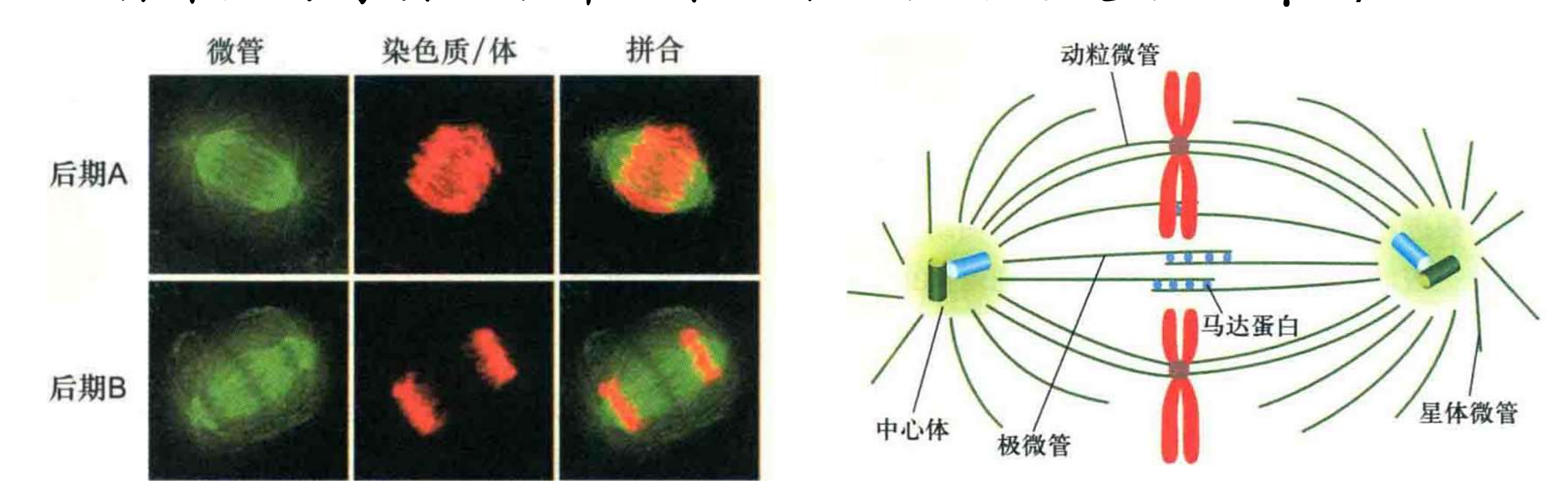
- 整个纺锤体微管数量，在不同物种之间变化很大，少则十来根，多的数千根甚至上万根。如真菌仅有10根纺锤体微管，产于澳大利亚的一种小袋鼠，其纺锤体微管约有1500根，而网球花属植物的纺锤体微管约有10000根。
- 染色体整列的运动速度非常快，一般为0.05～1μm/s。染色体排列到赤道面上以后，其两个动粒分别面向纺锤体的两极，在每一个动粒上结合的动粒微管可以多达几十根。

纺锤体和中期染色体



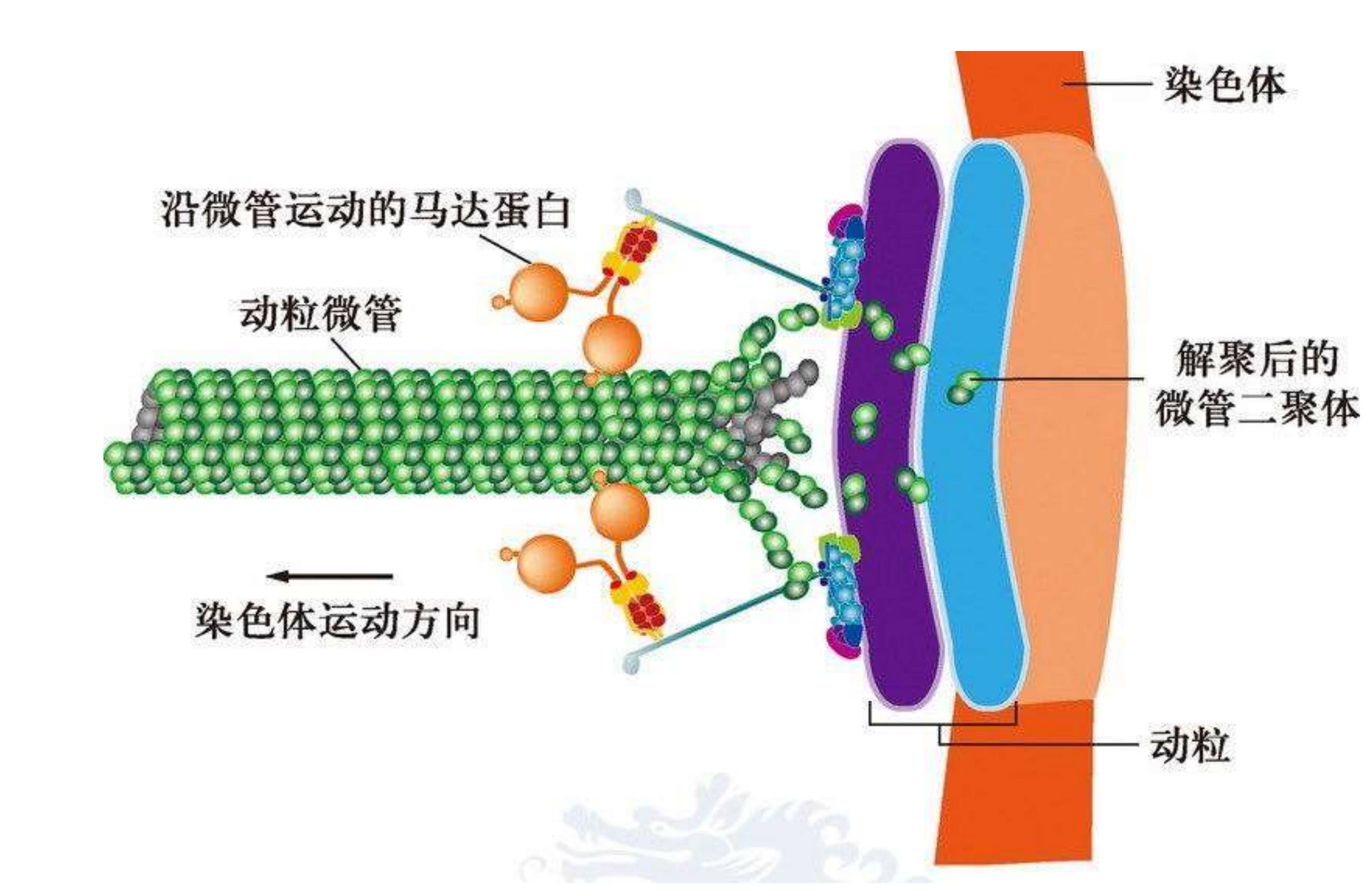
4、后期(anaphase)

- 后期发生的标志性事件是中期整列的染色体的两条姐妹染色单体分离，分别向两极运动。
- 后期大致可以划分为连续的两个阶段，即后期A 和后期B。
- 在后期A，动粒微管变短，牵动染色体向两极运动；
- 在后期B，极微管长度增加，两极之间的距离逐渐拉长。整个后期阶段约持续数分钟。染色体运动的速度为1～2μm/min。



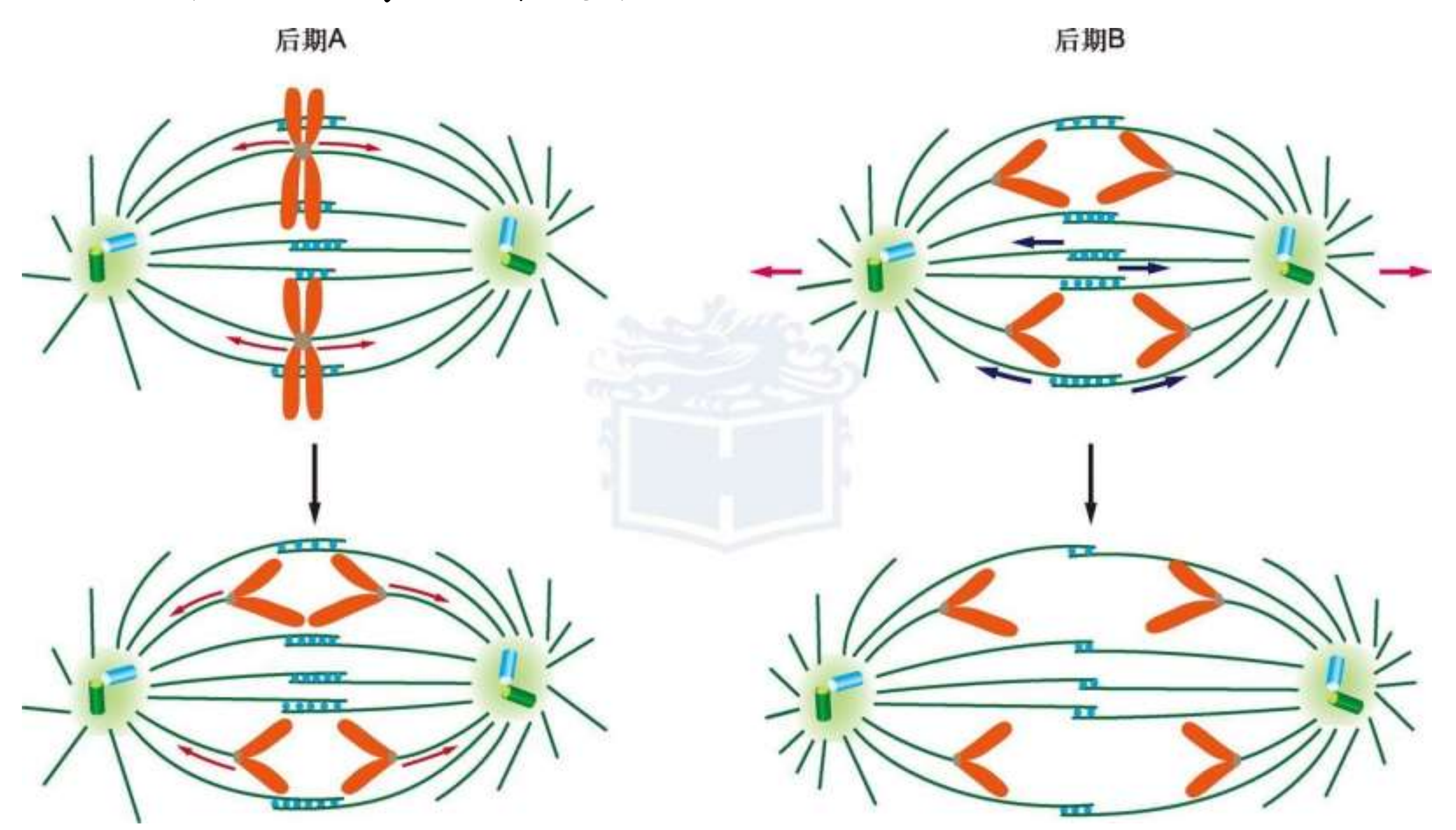
在后期A，一般认为动粒微管变短是由于其动粒端解聚所造成的。如图所示，微管马达蛋白首先结合到动粒上，在ATP分解提供能量的情况下，沿动粒微管向极部运动，并带动动粒和染色体向极部运动，动粒微管的末端随之解聚成微管蛋白二聚体，动粒微管变短，动粒和染色单体与两极之间的距离逐渐拉近。

当染色单体接近两极，
后期A 结束，转向后期B 。

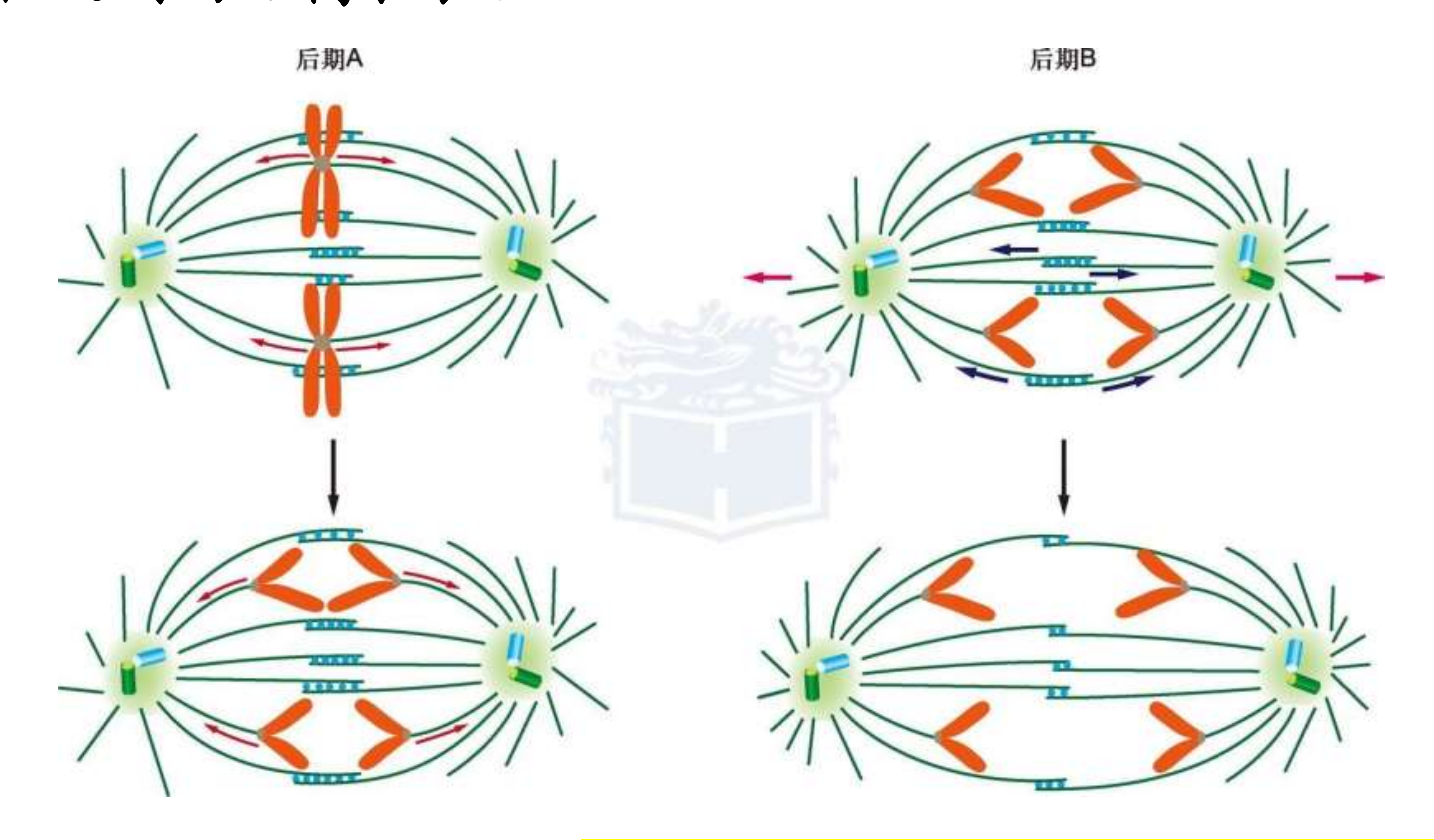


- 在后期B，极微管游离端(正极)在ATP提供能量的情况下与微管蛋白聚合，使极微管加长，形成较宽的极微管重叠区。
- KRP（驱动蛋白相关蛋白）与极微管重叠区的微管结合并在来自两极的极微管之间搭桥，促使极微管在重叠区相互滑动，使重叠区逐渐变得狭窄，两极之间的距离逐渐变长。

当染色单体接近两极，后期A 结束，转向后期B 。



同时，胞质动力蛋白在星体微管和细胞膜之间搭桥，它的移动进一步将两极之间的距离拉长。



➢ 后期发生的标志性事件是中期整列的染色体的两条姐妹染色单体分离，分别向两极运动。

5、末期(telophase)

◆染色单体到达两极，即进入了末期，到达两极的染色单体开始去浓缩

◆核膜开始重新组装

◆ Golgi体和ER重新形成并生长

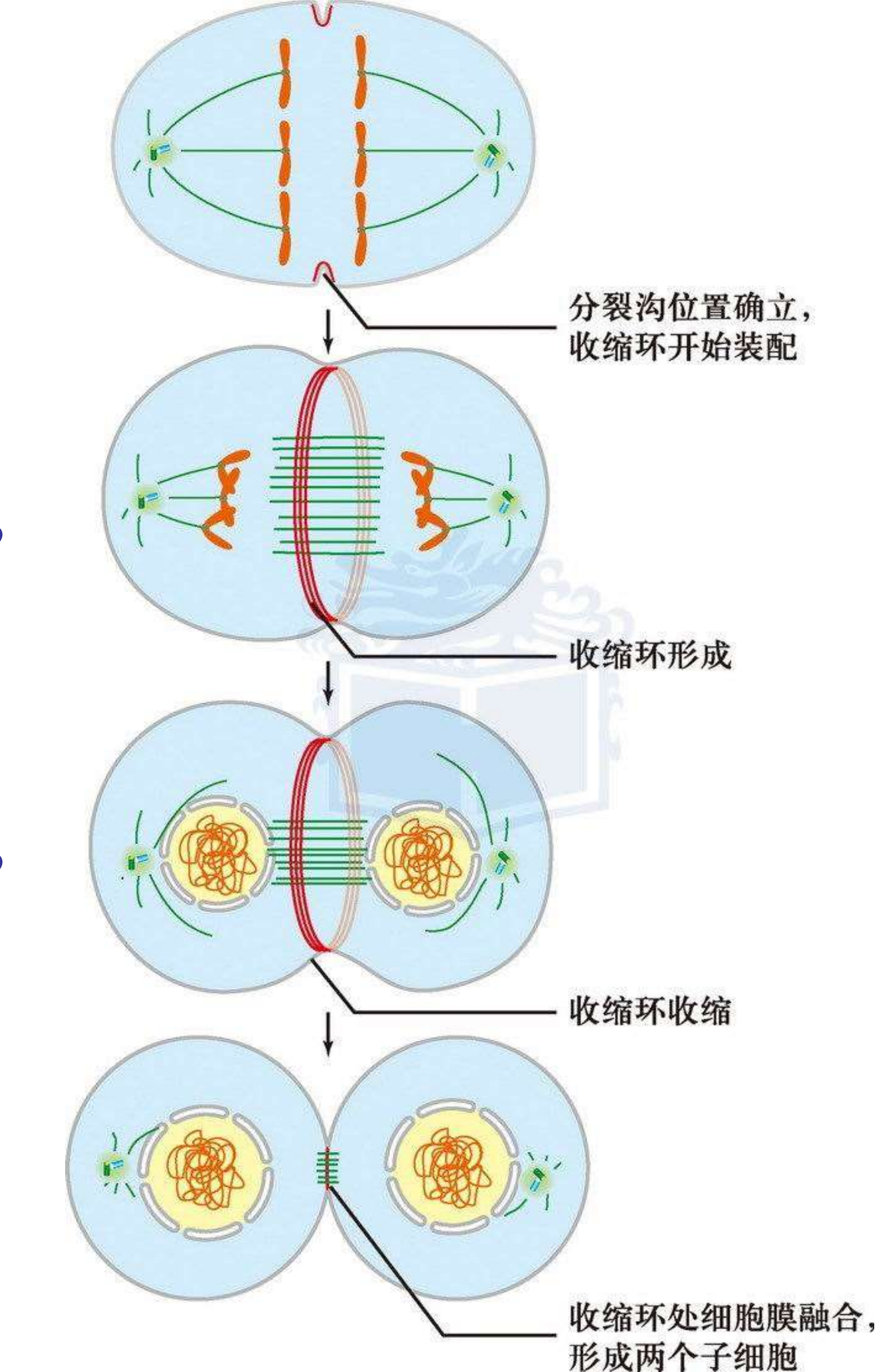
◆核仁也开始重新组装，RNA合成功能逐渐恢复，有丝分裂结束

●主要特点：染色体解螺旋形成细丝，出现核仁和核膜。

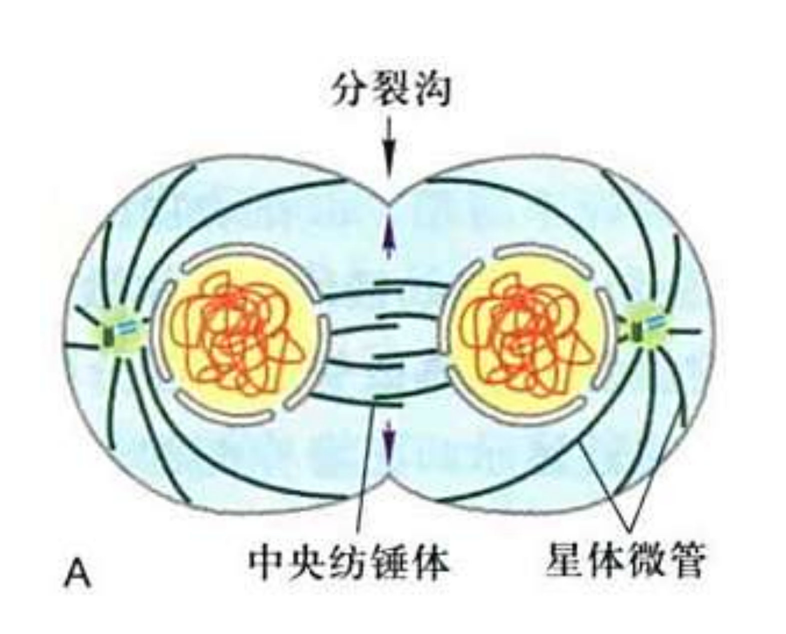
6、胞质分裂

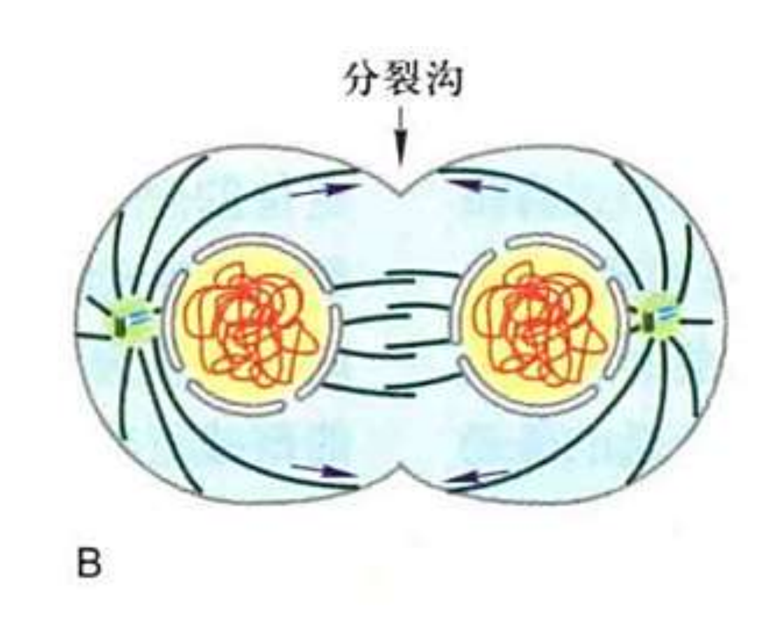
动物细胞胞质分裂：

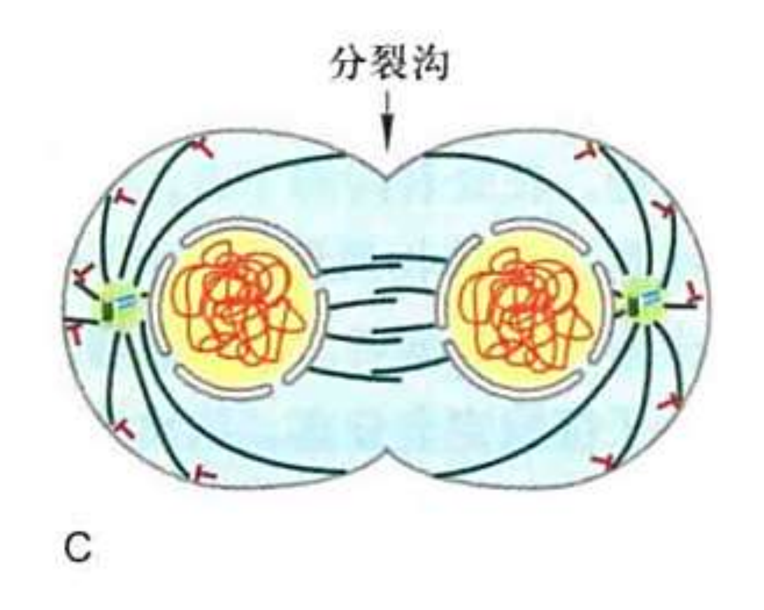
- 胞质分裂(cytokinesis)开始于细胞分裂后期，在赤道板周围细胞表面下陷，形成环形缢缩，称为**分裂沟**。
- 分裂沟的位置与纺锤体和钙离子浓度的变化有关（将荧光标记的钙离子指示剂注入细胞，发现**在分裂沟下钙离子浓度上升**。）。



星体微管参与分裂沟的形成







A、中央纺锤体发出的信号决定分裂沟的定位。

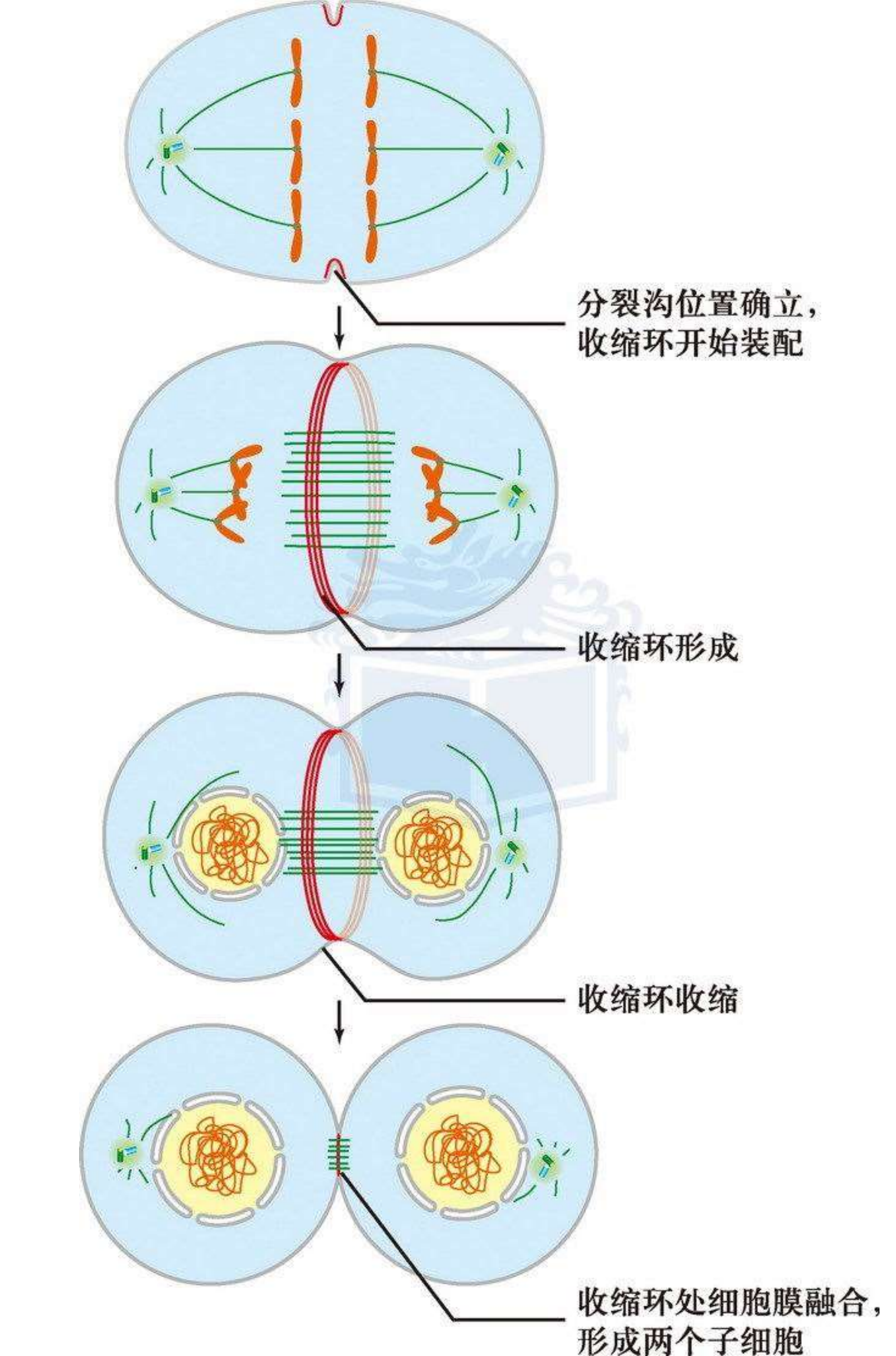
B、接近分裂沟位置的纺锤体微管发出信号，促进分裂沟的形成。

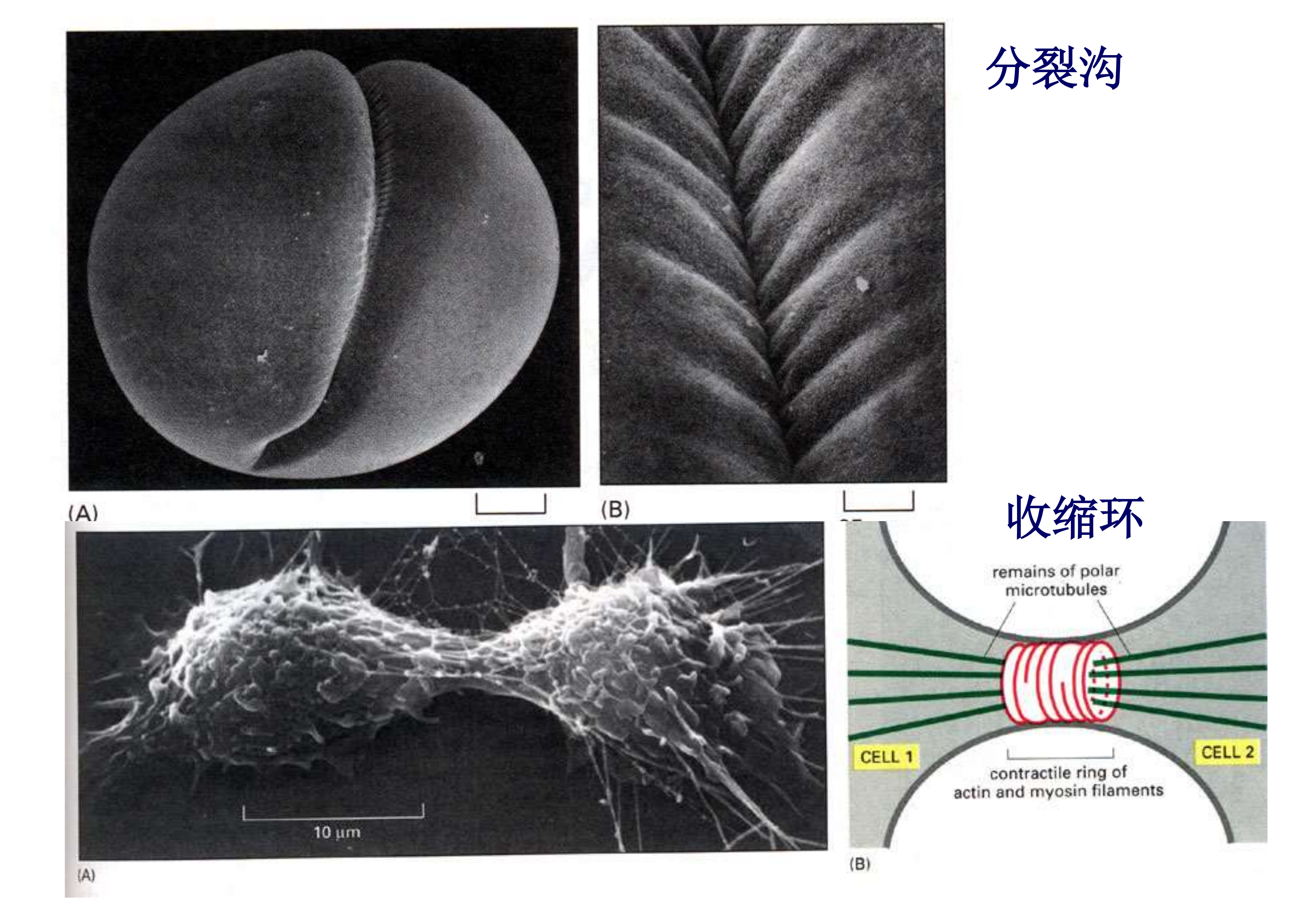
C、远离分裂沟位置的星体微管发出抑制性信号（T形箭头），抑制远离分裂沟端部的细胞皮层收缩，间接促进分裂沟的形成。

6、胞质分裂

动物细胞胞质分裂：

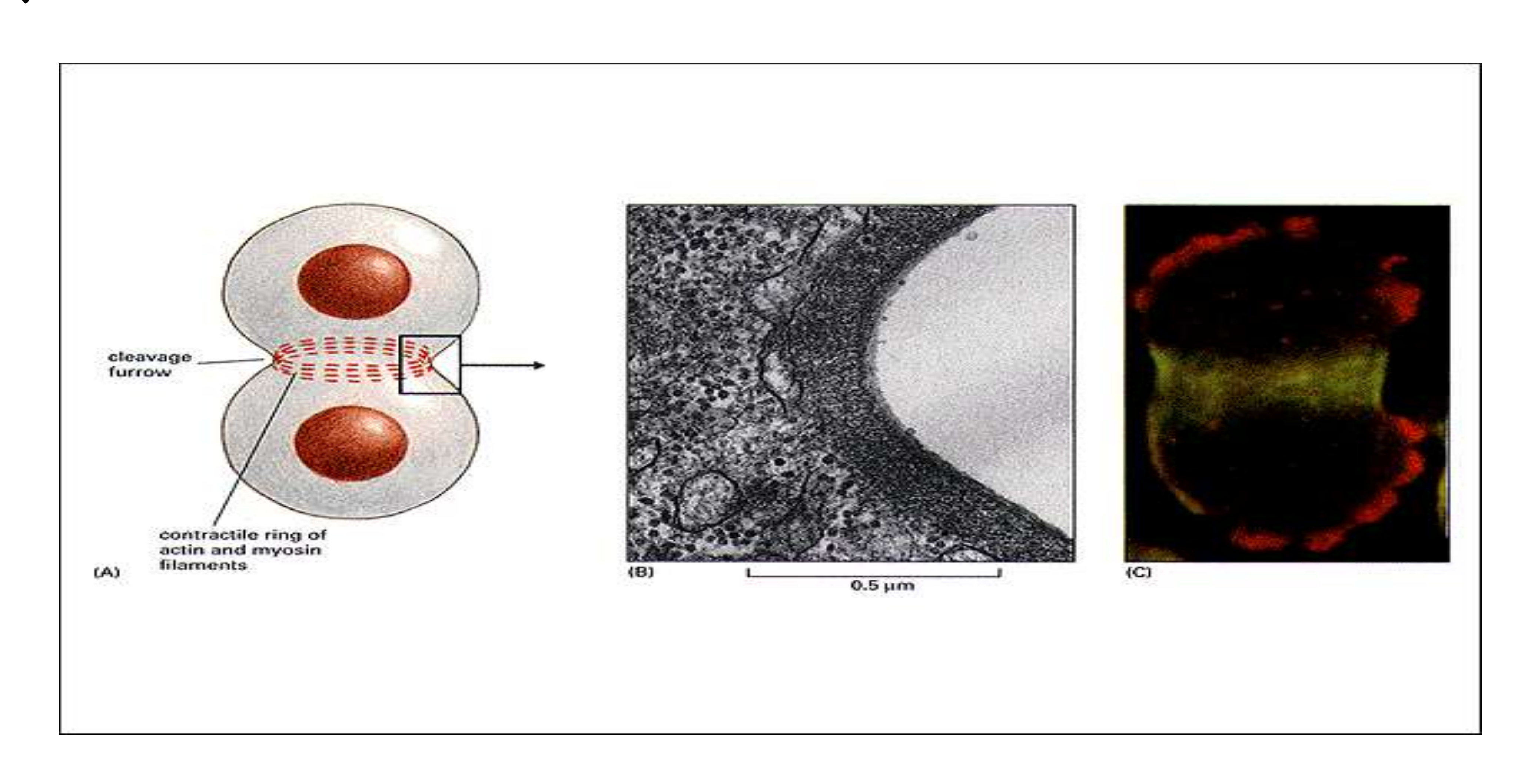
- 胞质分裂开始时，大量肌动蛋白和肌球蛋白在中体处组装成微丝并相互组成**微丝束**，环绕细胞，称为**收缩环**（contractile ring）。
- 收缩环收缩、收缩环处细胞膜融合并形成两个子细胞。



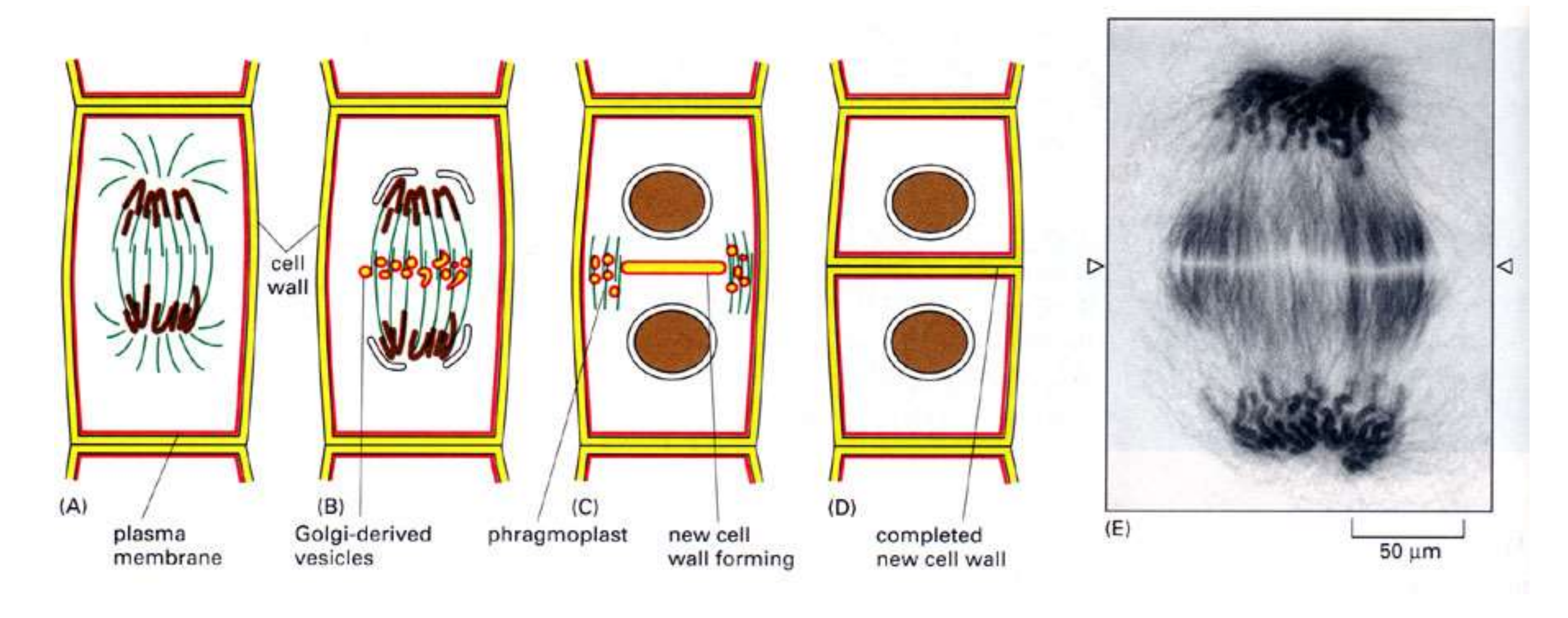


分裂沟
(A)
(B)
收缩环
10 μm
(A)
remains of polar
microtubules
CELL 1
CELL 2
contractile ring of
actin and myosin filaments
(B)

动物细胞胞质分裂可简单归纳为4个步骤：分裂沟位置确定、肌动蛋白聚集和收缩环形成、收缩环收缩、收缩环处细胞膜融合形成两个子细胞。



植物细胞胞质分裂



- 植物细胞末期近两极处纺锤丝消失，中间微管保留，并数量增加，其中不断加入囊状物和电子密度高的物质，形成成膜体。
- 成膜体的囊泡来自高尔基体。小囊泡不断融合扩大形成质膜，即细胞板，将细胞一分为二，最后在细胞板两侧积累多糖，形成细胞壁。

二、减数分裂（Meiosis）

◆概念：减数分裂是细胞仅进行一次DNA复制，随后进行两次分裂，染色体数目减半的一种特殊的有丝分裂。

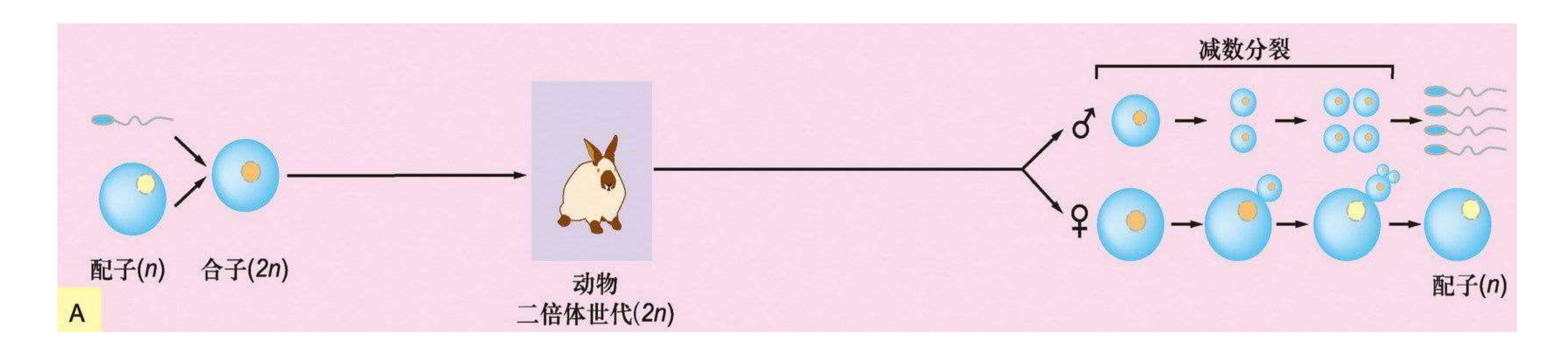
◆连续的两次分裂
- ●第一次减数分裂
- ●第二次减数分裂

◆两个基本特点
- ●染色体组数目减半
- ●发生遗传重组

二、减数分裂（Meiosis）

按照真核生物减数分裂所发生的阶段不同，可将减数分裂区分为三种类型：

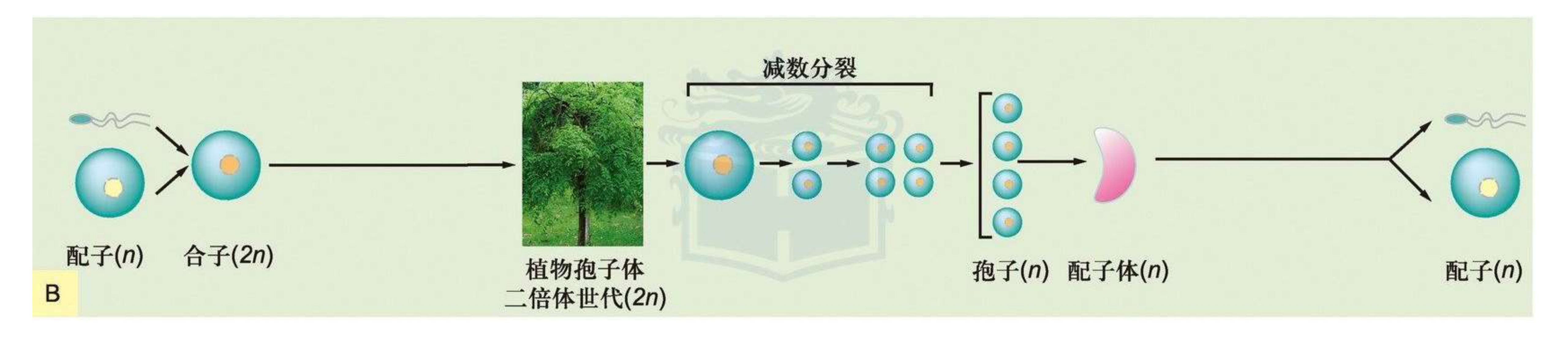
①**配子减数分裂**，又称**终末减数分裂**，发生在所有多细胞动物和许多原生生物配子形成阶段；



二、减数分裂（Meiosis）

按照真核生物减数分裂所发生的阶段不同，可将减数分裂区分为三种类型：

②孢子减数分裂，又称居间型减数分裂，所有高等植物和某些藻类减数分裂发生阶段既与配子形成无关，又与受精作用无关，发生在孢子体某一阶段；



二、减数分裂（Meiosis）

按照真核生物减数分裂所发生的阶段不同，可将减数分裂区分为三种类型：

③**合子减数分裂**，又称**起始减数分裂**，某些原生生物、真菌和少数藻类，在有性生活史起始，即受精后便发生减数分裂，形成单倍体孢子。



表13-1 有丝分裂与减数分裂比较

有丝分裂特征	有丝分裂	减数分裂	减数分裂特征
有丝分裂发生在体细胞，在时空上无严格限定			减数分裂只发生在有性生殖的特定时空
在有丝分裂间期，每个体细胞核DNA复制1次，细胞分裂1次			减数分裂前间期DNA复制1次，细胞连续分裂2次
有丝分裂前期一般不发生同源染色体配对，也不发生交换和重组			减数分裂前期Ⅰ发生同源染色体配对(联会)，并伴随发生同源染色体非姐妹染色单体之间交换和重组
有丝分裂中—后期同源染色体姐妹染色单体分离			减数分裂中–后期Ⅰ同源染色体分离，姐妹染色单体不分离
			减数分裂中–后期Ⅱ姐妹染色单体分离
子细胞染色体数目与母细胞染色体数目相同 ($2n \rightarrow 2n$) 有丝分裂产生2个子细胞，保持遗传稳定			子细胞染色体数目减半 ($2n \rightarrow n$) 减数分裂产生4个子细胞，增加遗传变异

减数分裂前间期的最大特点在于其S期持续时间较长，同时也发生一系列与减数分裂相关的特殊事件。

	减数分裂前S期	有丝分裂前S期
蝾螈	10天	12小时
小鼠	14小时	5~6小时
小麦	12小时	3.8小时
酵母	1.0小时	0.5小时

减数分裂前间期的最大特点在于其S期持续时间较长，同时也发生一系列与减数分裂相关的特殊事件。

- 在网球花属植物中发现，其减数分裂前间期的S 期仅复制其DNA 总量的99.7%～99.9%，而剩下的0.1%～0.3%要等到减数分裂前期阶段才进行复制。
- 科学家发现，这些推迟复制的DNA 被分割为 5000～10000个小片段，分布于整个基因组中，每个小片段长1000～5000个碱基对。
- 另外还发现，有一种蛋白质，称为 L 蛋白，在减数分裂前间期与上述 DNA 小片段结合，阻止其复制。
- 这些 DNA小片段被认为与减数分裂前期 I **染色体配对**和**基因重组**有关。

(二)减数分裂过程

由减数分裂前G_2期细胞进入两次有序的细胞分裂，即减数第一次分裂和减数第二次分裂。两次减数分裂之间的间期或长或短，但无DNA合成。

1. 减数分裂I

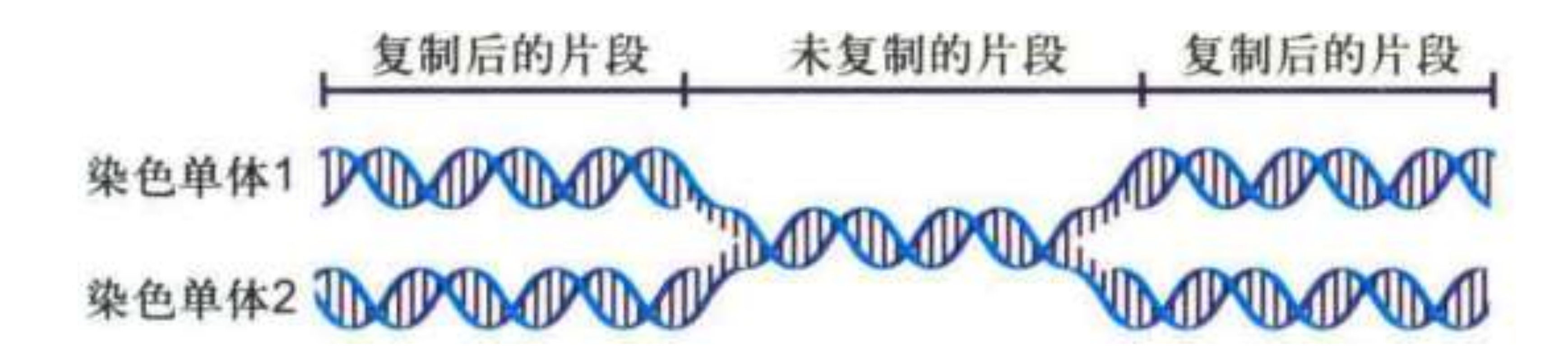
减数分裂I与体细胞有丝分裂有许多相似之处，其过程也可以人为地划分为前期I、前中期I、中期I、后期I、末期I和胞质分裂I 6个阶段。

- 前期I细分为细线期、偶线期、粗线期、双线期、终变期等。

◆细线期(leptotene stage，leptonema)

- ➢首先发生**染色质凝缩**，染色质纤维逐渐螺旋化、折叠，包装成在显微镜下可以看到的细纤维样染色体结构。因而，有人将细线期也称为**凝缩期**。

- ➢由于DNA 复制在减数分裂前间期(S 期)尚未全部完成，因而未被复制的DNA片段可能是将**两条姐妹染色单体紧密联系在一起**的可能因素之一。



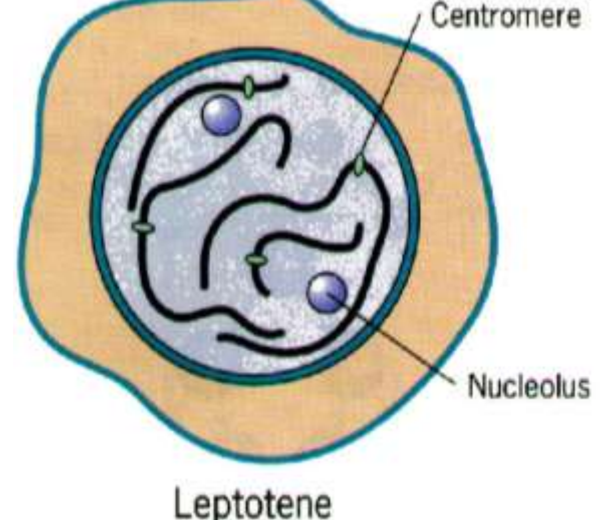
Leptotene

◆细线期(leptotene stage，leptonema)

- 在细纤维样染色体上，出现一系列大小不同的颗粒状结构，称为染色粒 (chromomere) 。由染色质紧密包装而成，但其功能并不清楚。

- 细线期还有一个明显的特点，即染色体端粒与核膜相连。对玉米细胞减数分裂的研究发现，玉米细线染色体的端粒开始是分布在整个细胞核中，在邻近细线期结束时，端粒定位到核膜的内侧。使染色体装配成花束状，所以细线期又称花束期。





◆偶线期(zygotene stage, zygonema)

- 此期的主要特点是：同源染色体配对，又称**配对期**(Pairing stage)，
- 配对以后，两条同源染色体紧密结合在一起所形成的复合结构，称为**二价体** (bivalent)或**四分体**(tetrad)
- 联会(synapsis)与联会复合体(synatonemal complex)



◆偶线期(zygotene stage, zygonema)

- 在偶线期发生的另一个重要事件是**合成在S期未合成的约0.3%的 DNA (偶线期DNA，即 zygDNA)**。
- 若用DNA 合成抑制剂抑制zygDNA 合成，联会复合体的形成将受到抑制。
- zygDNA 在偶线期转录活跃。转录的RNA 被称为zygRNA 。zygDNA 转录也被认为与同源染色体配对有关。

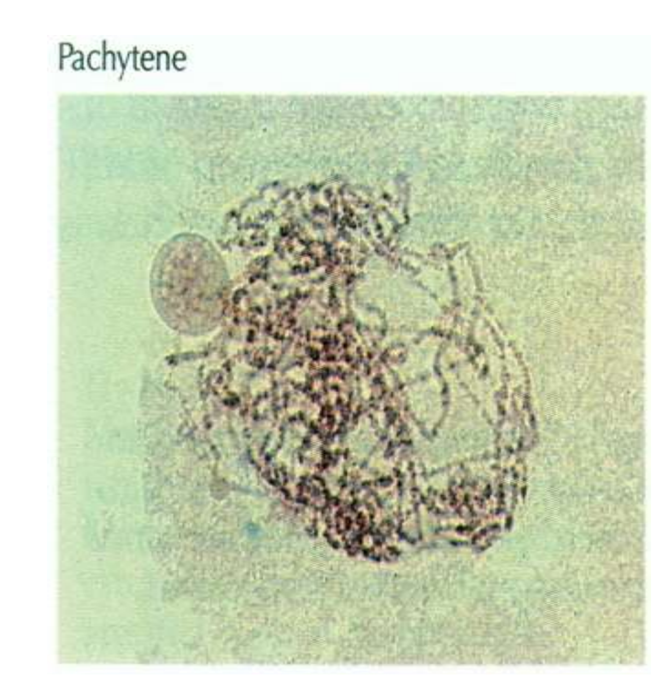
◆粗线期(pachytene stage, pachynema)

- 配对同源染色体的非姊妹染色单体间发生交换，产生重组的基因组合(出现重组节)，又叫重组期。
- 持续时间较长，可以持续几天至几个星期。
- 粗线期另一个重要的生化活动是，合成减数分裂期专有的组蛋白，并将体细胞类型的组蛋白部分或全部地置换下来。

Pachytene

◆粗线期(pachytene stage, pachynema)

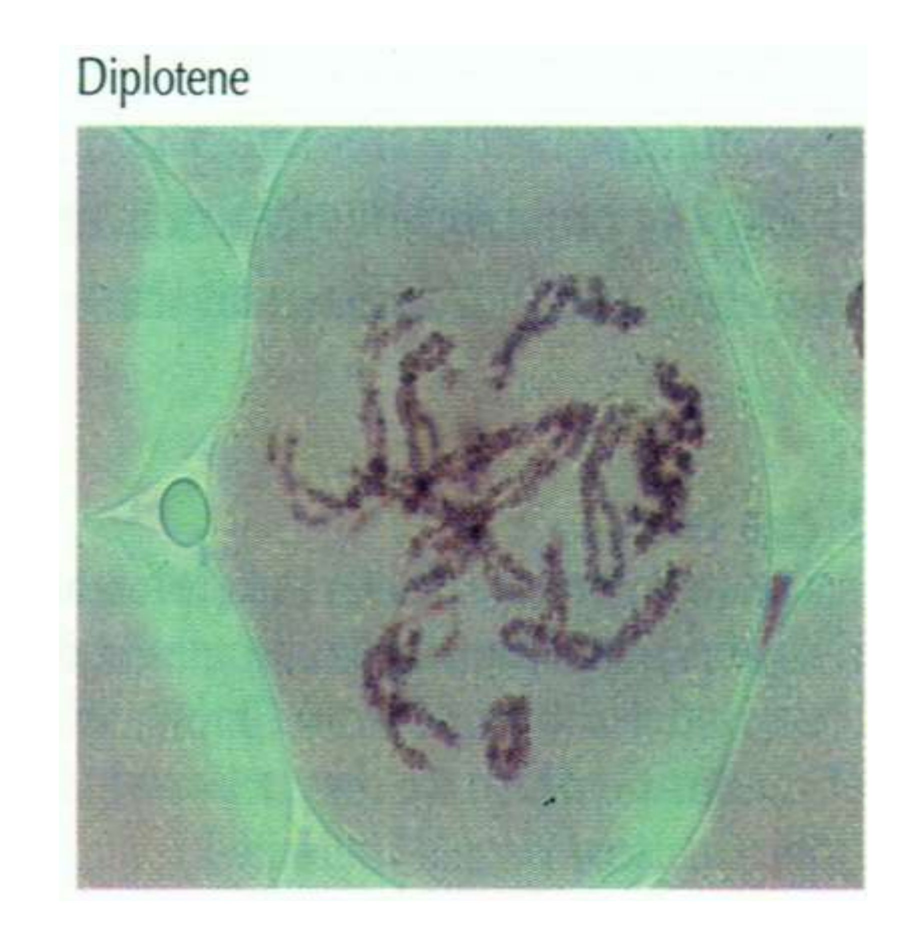
- 在许多动物的卵母细胞发育过程中，粗线期还要发生rDNA扩增。
- 即编码rRNA的DNA片段从染色体上释放出来，形成环形的染色体外DNA，游离于核质中，并进行大量复制，形成数千个拷贝的rDNA。
- 这些rDNA将参与形成附加的核仁，进行rRNA转录。

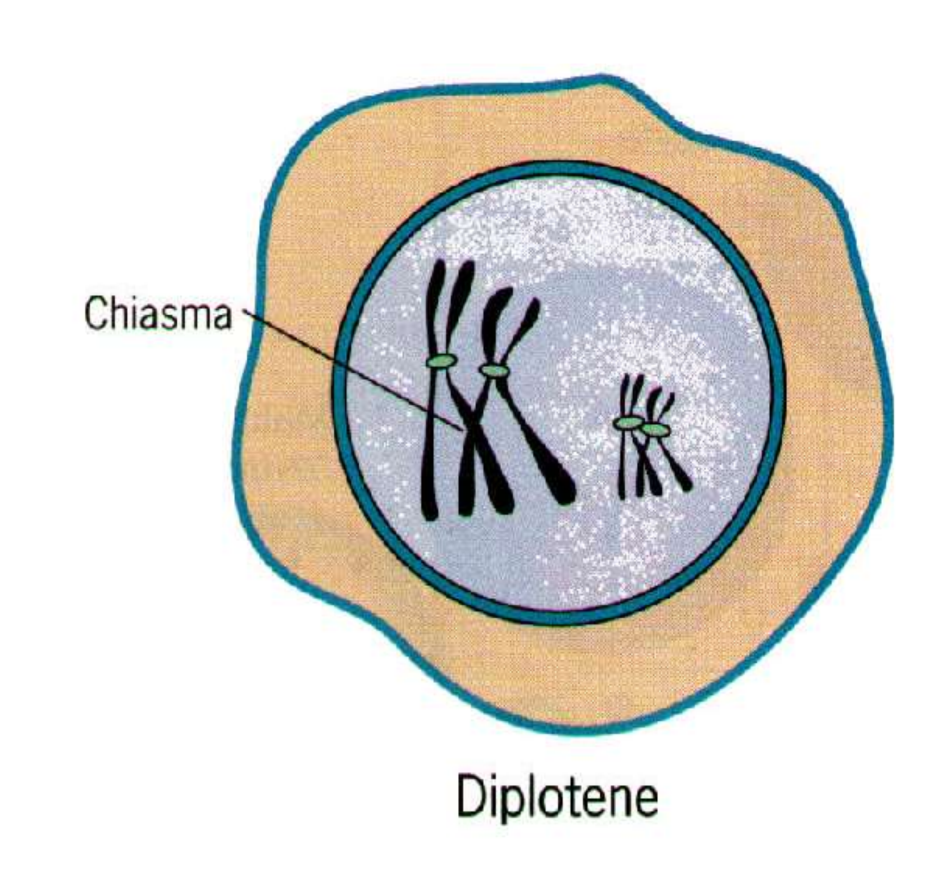


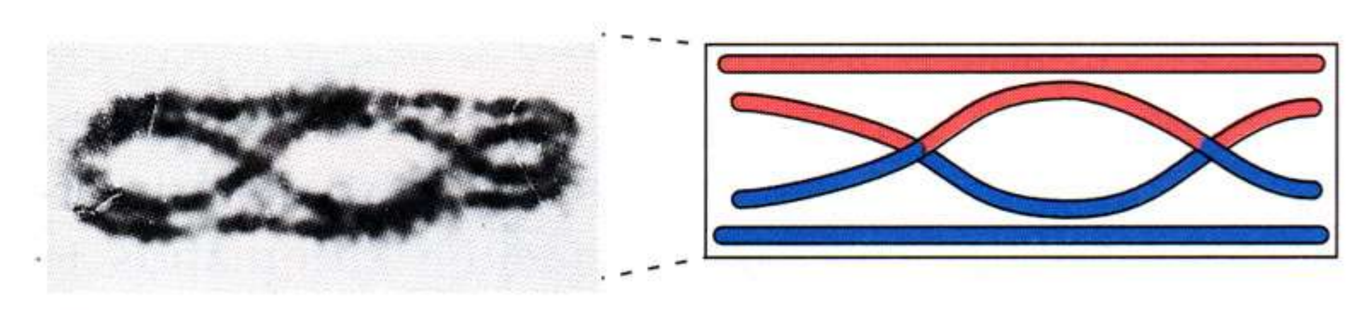
◆双线期(diplotene stage)

➢同源染色体分开，明显可见四分体

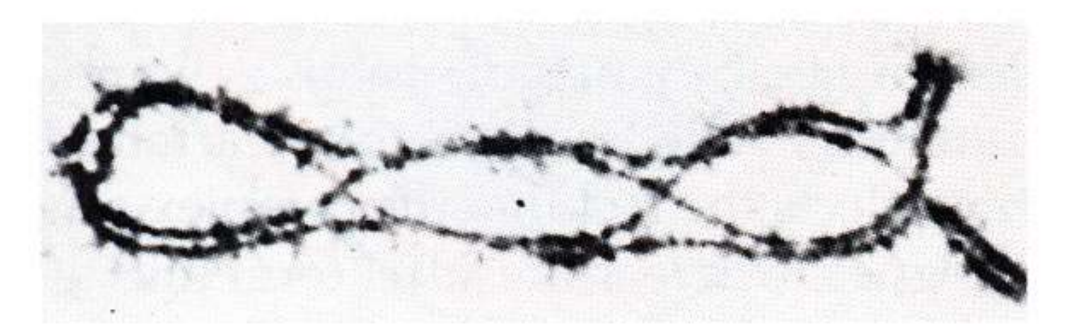
➢仍然相联系的部位称为交叉 (chiasma)，交叉的数量变化不定



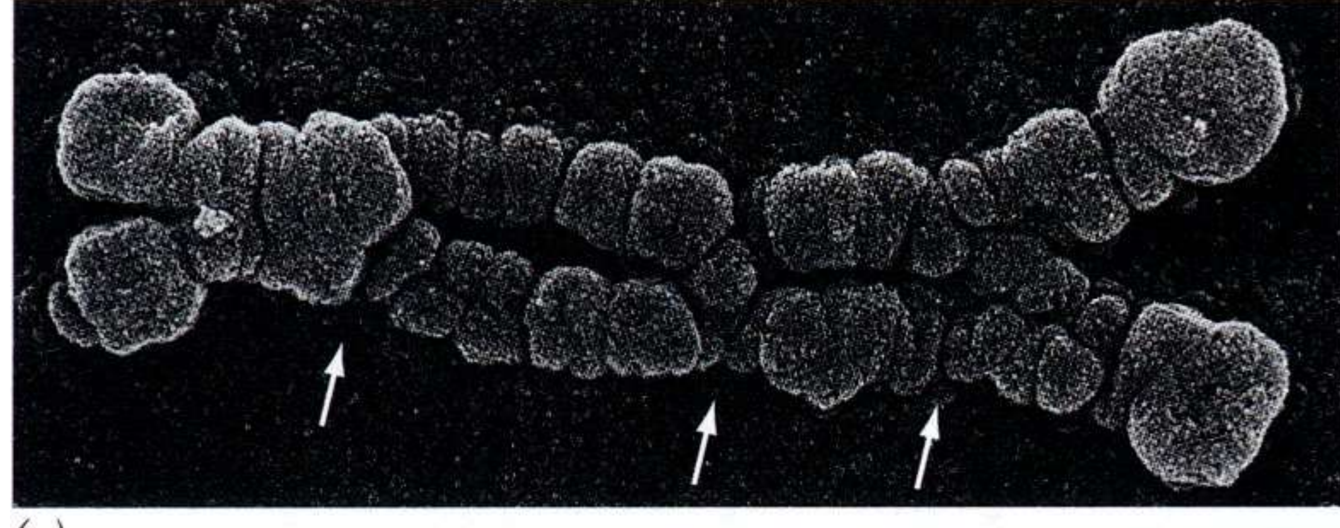




(a)



(b)



(c)

4 µm

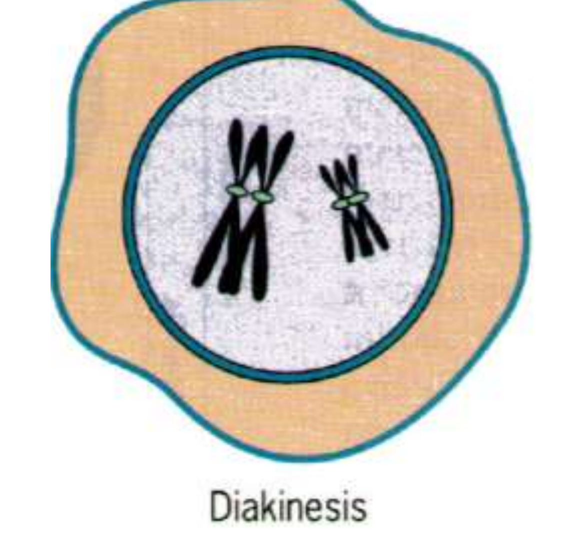
◆双线期(diplotene stage)

- 许多动物的同源染色体发生去凝集，RNA 转录活跃，RNA转录、蛋白质翻译以及其他物质的合成等，是双线期卵母细胞体积增长所必需的
- 在许多动物，尤其是鱼类、两栖类、爬行类和鸟类的雌性动物，染色体去凝集形成一种 特殊的巨大染色体结构，形似灯刷，故称灯刷染色体
- 在灯刷染色体侧环上合成的 RNA主要为前体 mRNA
- 在灯刷染色体一定的侧环上，也可以 检测到 tRNA 和 5S rRNA的转录。
- 又称合成期(synthesis stage)

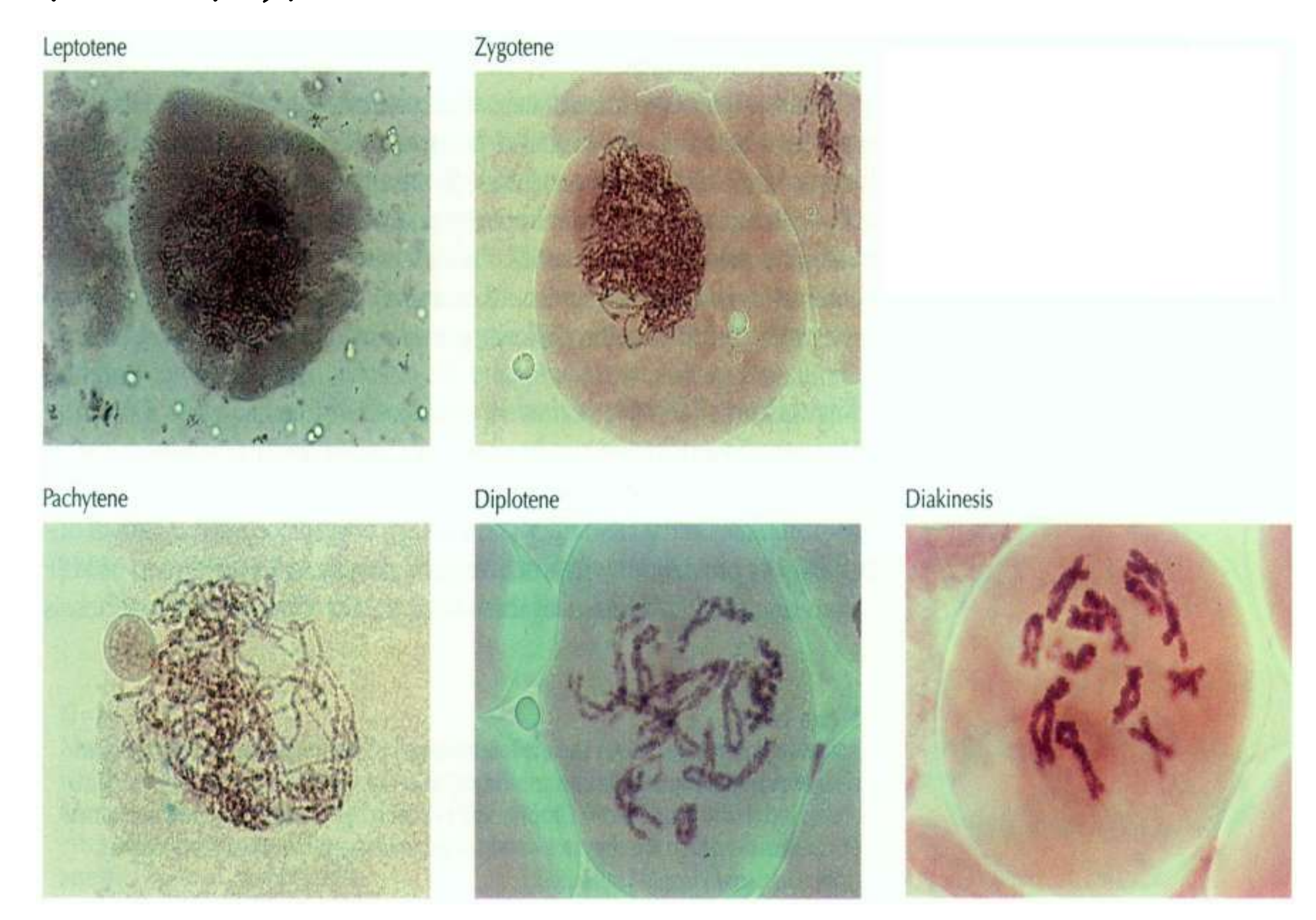
◆终变期(diakinesis)

- 染色体重新开始凝集，形成短 棒状结构，称为再凝集期。
- 如果有灯刷染色体存在，其侧环回缩，RNA 转录停止，核仁消失，四分体较均匀地分布在细胞核中。
- 同时，交叉向染色体臂的端部移行。此移行过程称为端化(terminalization)。到达终变期末，同源染色体之间仅在其端部和着丝粒处相互联结。终变期的结束标志着前期I 的完成。

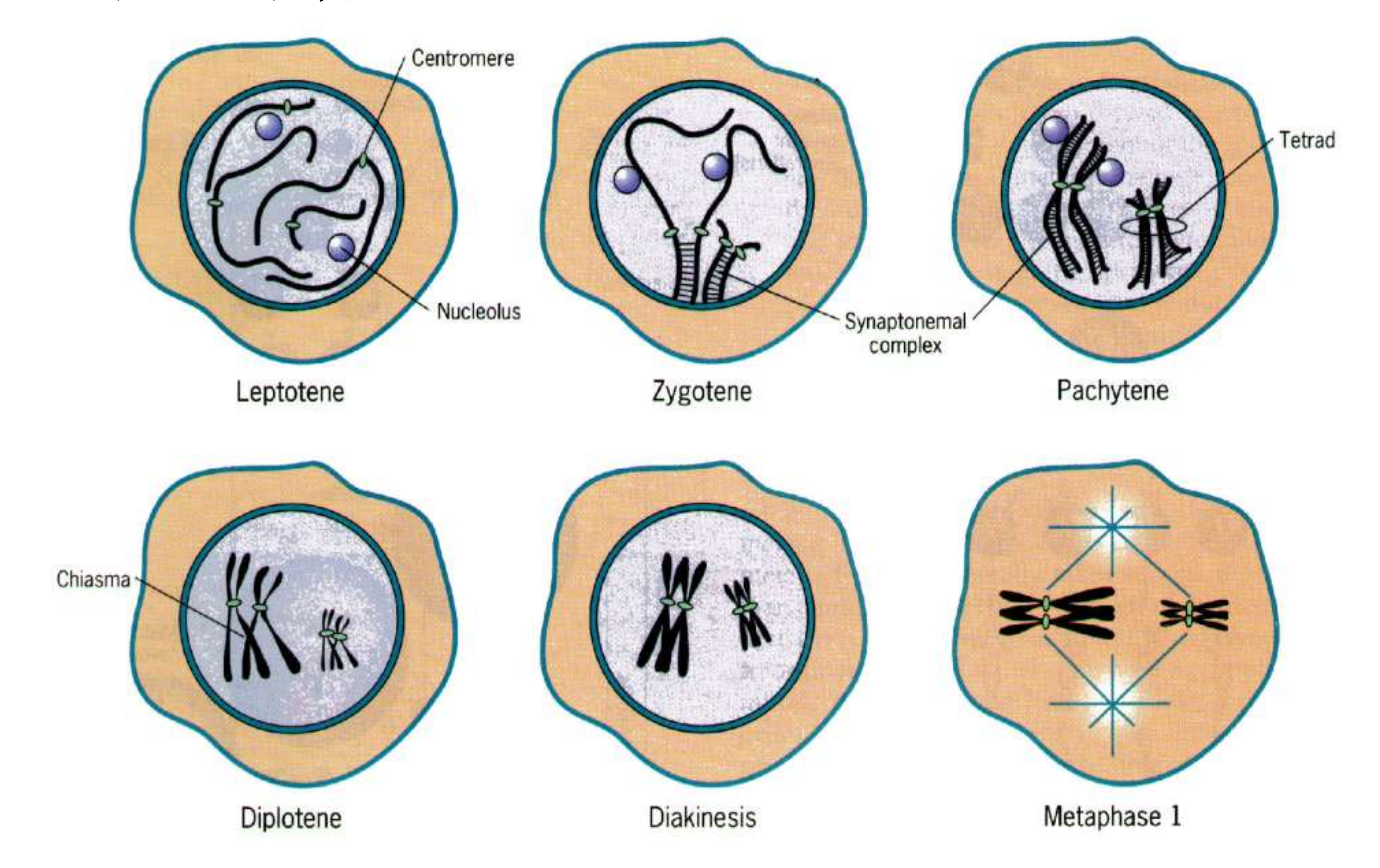




减数分裂的前期 I



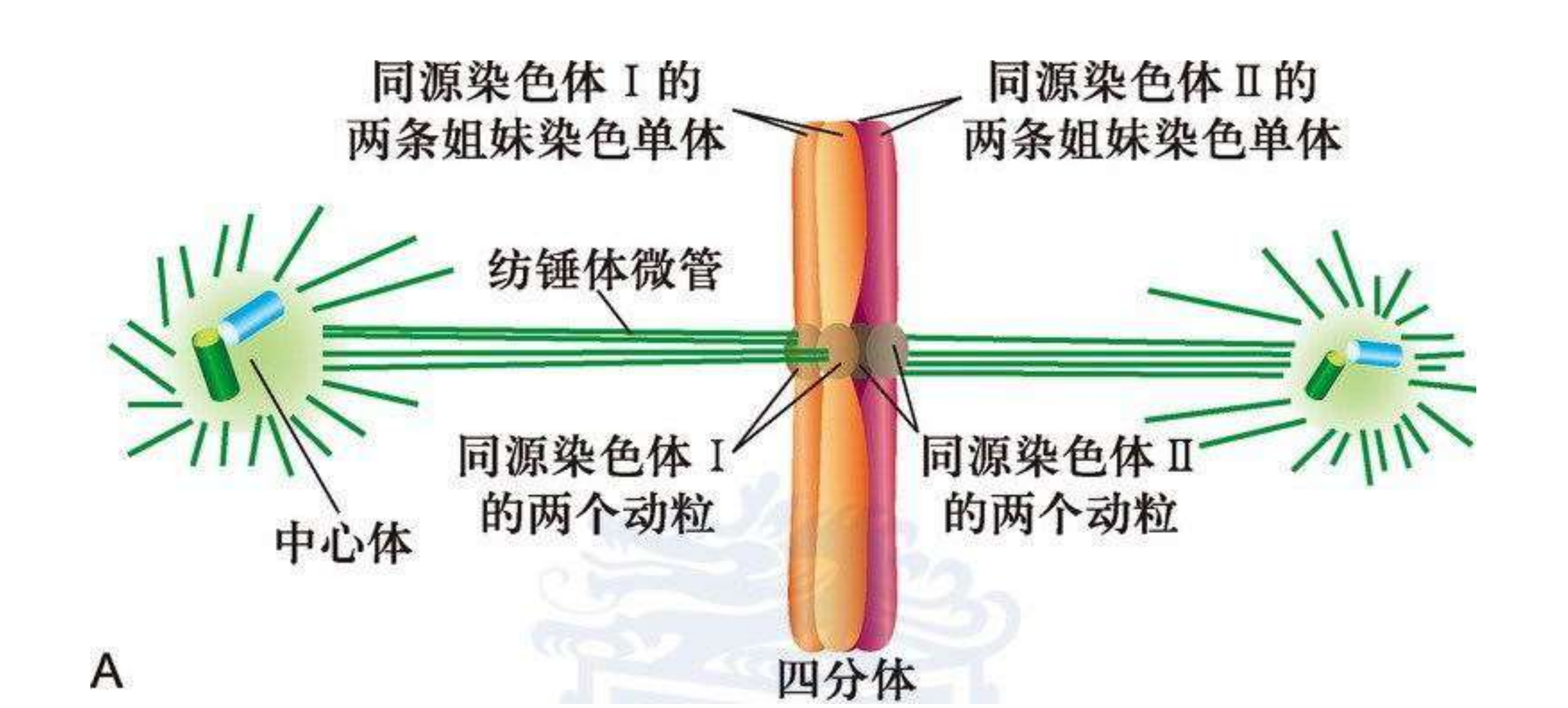
减数分裂的前期 I


Centromere
Nucleolus
Leptotene
Zygotene
Synaptonemal complex
Tetrad
Pachytene
Chiasma
Diplotene
Diakinesis
Metaphase 1

中期 I

◆核被膜的破裂是前期I向中期I转化的标志。纺锤体侵入核区，分散于核中的四分体开始向中部移动。

◆与有丝分裂不同的是，四分体上有四个动粒，一侧纺锤体只和同侧的两个着丝点相连。最后染色体排列在赤道板上。



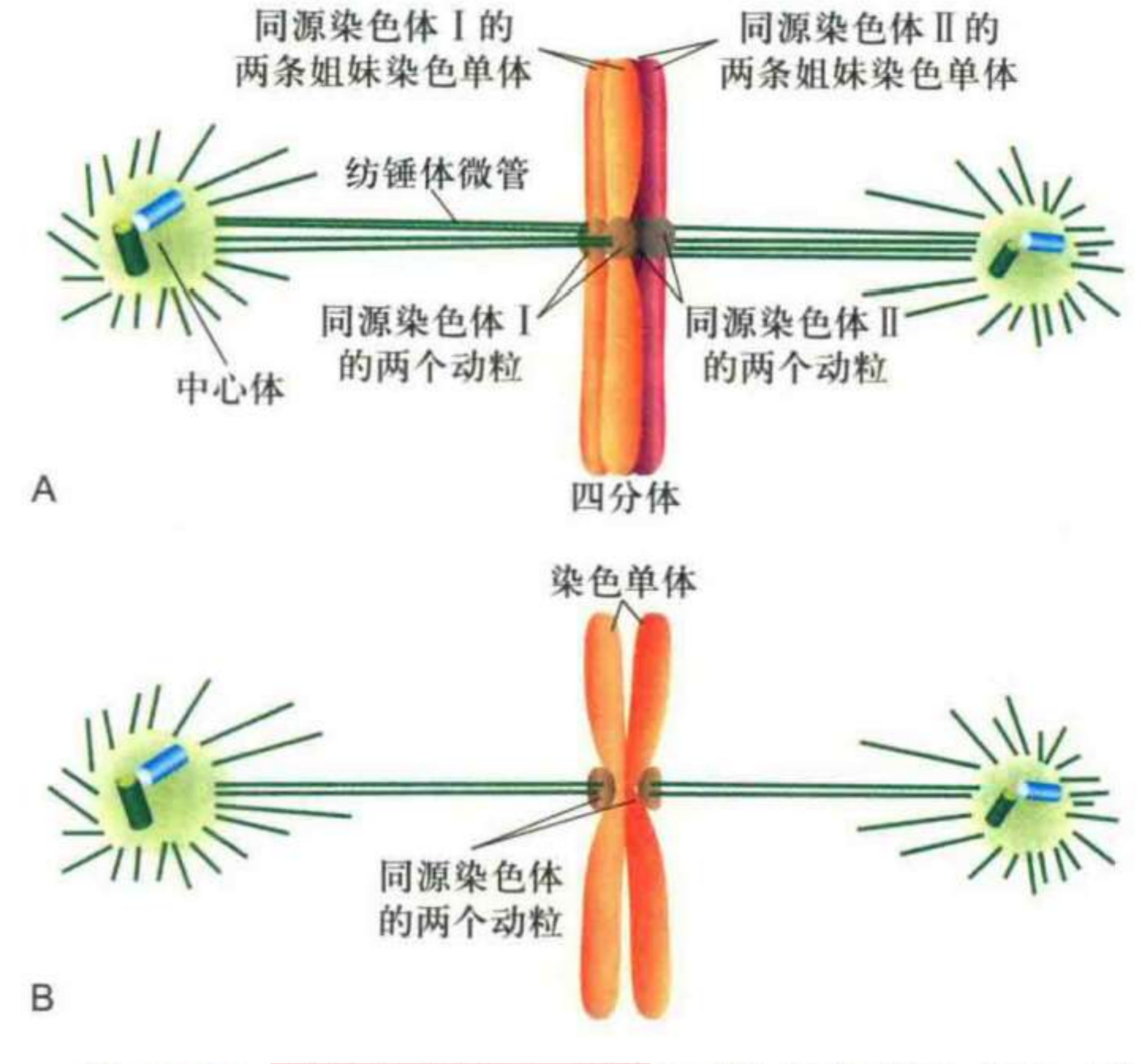


图 12-28 减数分裂中期Ⅰ（A）与减数分裂中期Ⅱ（B）动粒与纺锤体的联系示意图

在减数分裂中期Ⅰ，四分体中同源染色体的两个动粒位于同侧，只与从同一极发出的纺锤体微管相联结；减数分裂中期Ⅱ与一般有丝分裂中期相似，每个染色体的两个动粒分别位于染色体的两侧，分别与从两极发出的纺锤体微管相联结。

后期 I

- ◆同源染色体分开，发生数量的减半，而且染色体移向两极是随机的。
- ◆由于每条染色体仍含有两条染色单体，因而每个极仍含有两套染色体。
- ◆不同的同源染色体对向两极的移动是随机的、独立的、父方、母方来源的染色体要发生随机组合，有利于减数分裂产物的基因组变异。

末期 I 及间期

◆在自然界中，末期 I 和间期的类型有二，一种是没有明显可见的染色体去凝集，另一种是完全逆转到间期核的状态。

◆大多数种类，末期I和间期是在第一次及第二次减数分裂期之间的短暂停顿，在所知的生物中，未见有DNA的合成。

2、减数分裂II（Meiosis II）

第二次减数分裂分为前期II、中期II、后期II、末期II，最后形成4个单倍体细胞。和有丝分裂非常相似。

比较有丝分裂与减数分裂

- ◆有丝分裂是体细胞的分裂方式，减数分裂主要是产生配子的过程;
- ◆有丝分裂是一次细胞周期，DNA复制一次，分裂一次，染色体由2n→2n;

  减数分裂是两次细胞周期，DNA复制一次，细胞分裂两次，染色体由2n→1n;
- ◆有丝分裂中，每个染色体是独立活动;

  减数分裂，染色体要配对、联会、交换和交叉。

比较有丝分裂与减数分裂

◆有丝分裂之前，经DNA合成，进入G_2期，才进行有丝分裂；

减数分裂之前，DNA合成时间很长(99.7%合成，0.3%未合成)，一旦合成，即进入减数分裂期，G_2期短或没有；

◆有丝分裂时间短，1-2小时；减数分裂时间长，20多小时，至几年。

减数分裂的生物学意义

- ◆保证了染色体数目在世代交替中的恒定，先减半成1n，形成合子时，又成为2n;
- ◆染色体间分离时的重组，提供了遗传的多样性;
- ◆同源染色体配对时交换重组，提高了基因内、基因间重组的频率，加快了进化的速度。